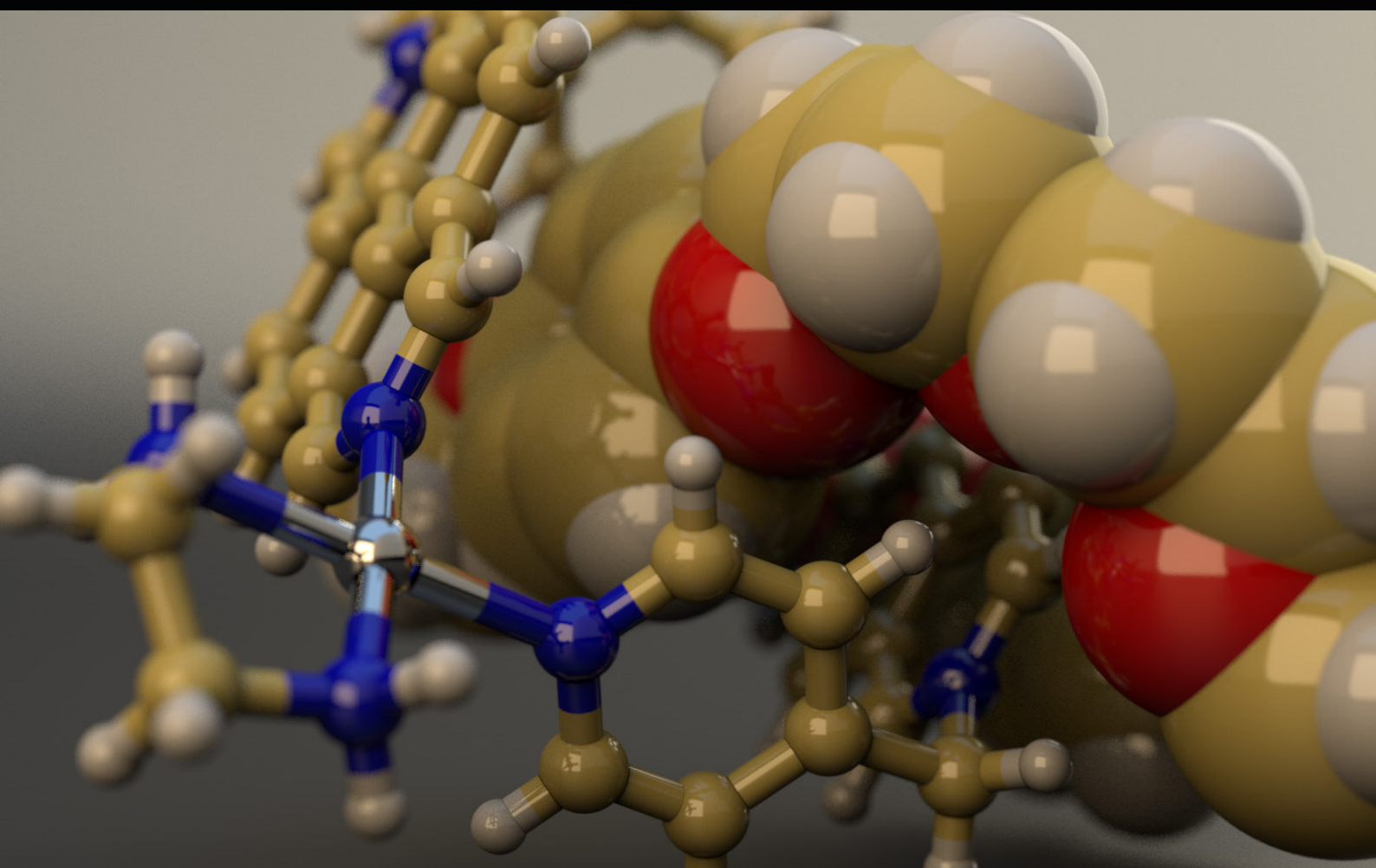


Tesis doctoral

Receptores metalocíclicos de Pd(II) y Pt(II) en medio acuoso. Aplicaciones en química receptor-sustrato y catálisis



Eva María López Vidal
A Coruña 2016



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



CICA
CENTRO DE INVESTIGACIÓNS
CIENTÍFICAS AVANZADAS

Receptores metalocíclicos de Pd(II) y Pt(II) en medio acuoso. Aplicaciones en química receptor-sustrato y catálisis.

Autora: Eva María López Vidal

Tesis doctoral UDC / 2016

Directores: José María Quintela López

Carlos Peinador Veira

Marcos Daniel García Romero

Programa de doutoramento en Química Ambiental e Fundamental



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



Programa de doutoramento en Química Ambiental e Fundamental

Los Dres. D. JOSÉ MARÍA QUINTELA LÓPEZ, Catedrático de Universidad, D. CARLOS PEINADOR VEIRA, Profesor Titular de Universidad y D. MARCOS DANIEL GARCÍA ROMERO, Profesor Contratado Doctor, pertenecientes al Departamento de Química Fundamental de la Universidad de A Coruña

INFORMAN

Que el trabajo titulado “*Receptores metalocíclicos de Pd(II) y Pt(II) en medio acuoso. Aplicaciones en química receptor-sustrato y catálisis*”, presentado por Dña. EVA MARÍA LÓPEZ VIDAL para optar al Grado de Doctora en Química, con Mención Internacional, ha sido realizado bajo su dirección en los laboratorios del Departamento de Química Fundamental de la Universidad de A Coruña y

AUTORIZAN

Su presentación.

Y para que así conste, firman la presente en A Coruña, a 4 de Febrero de 2016.

Fdo. D. José M. Quintela López

Fdo. D. Carlos Peinador Veira

Fdo. D. Marcos D. García Romero



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Programa de doutoramento en Química Ambiental e Fundamental

Acta de tesis

El tribunal, nombrado por el Excmo. Sr. Rector de la Universidad de A Coruña para calificar la tesis doctoral titulada *“Receptores metalocíclicos de Pd(II) y Pt(II) en medio acuoso. Aplicaciones en química receptor-sustrato y catálisis”*, dirigida por los Dres. D. José María Quintela López, D. Carlos Peinador Veira y D. Marcos Daniel García Romero, y presentada por Dña. Eva María López Vidal y constituido en el día de la fecha por los miembros que suscriben la presente Acta, una vez efectuada la defensa por el doctorando y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por la calificación de:

--

En A Coruña, a de de 2016.

El presidente,

El secretario,

El vocal,

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

What is difficult today has a way of becoming easy tomorrow.

Sir J. F. Stoddart

Agradecimientos

En primer lugar quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, Dr. José María Quintela López, Dr. Carlos Peinador Veira y Dr. Marcos Daniel García Romero, por haberme dado la oportunidad de realizar esta tesis doctoral en su grupo de investigación y permitirme conocer el maravilloso mundo de la Química Supramolecular. También les agradezco el apoyo que he recibido de ellos durante estos años y las constantes conversaciones que hemos tenido sobre proyectos e ideas.

Gracias también a los profesores Jonathan R. Nitschke y Sir J. Fraser Stoddart por permitirme formar parte de sus respectivos grupos de investigación durante algún tiempo, lo cual me ha brindado la oportunidad de, no solo estar en algunas de las mejores universidades del mundo, sino también de trabajar con científicos de todos los rincones del planeta, lo cual me ha enseñado que la ciencia no conoce de fronteras, nacionalidades o las comunes divisiones en disciplinas. Gracias a todo ello me he enriquecido como científica y he conocido a grandes compañeros.

También quiero dar gracias al profesor Carlos Platas por la realización de los cálculos computacionales, al profesor Moisés Pérez Lorenzo por su ayuda con los cálculos cinéticos y al Servicio de Apoyo a la Investigación, en especial a los equipos de RMN y espectrometría de masas por el trabajo tan eficiente que realizan.

Por otra parte, quiero agradecer al Ministerio de Economía y Competitividad la ayuda económica (programa FPI) que he recibido de ellos para la realización de esta tesis doctoral y por la financiación recibida para la realización de las estancias de investigación en el extranjero.

Gracias a mis compañeros Antonio y Gerardo por ayudarme y enseñarme día a día en el laboratorio durante mis primeros pasos en la investigación. Gracias también a todos los compañeros con los que he coincidido durante la realización de esta tesis.

A todos mis amigos, dentro y fuera del mundo de la ciencia, porque de una manera u otra todos me han apoyado dándome todo lo mejor que han podido, por estar siempre a mi lado en los momentos de diversión y en otros menos alegres, enseñándome cuando lo he hecho mal y demostrándome que, a pesar muchas veces de los miles de kilómetros que nos separan, seguimos estando unidos.

Gracias también a todos los errores que he cometido porque de ellos he aprendido a hacerlo mejor, y a todas las dificultades que me he encontrado durante la realización de esta tesis doctoral porque me han hecho más sabia y me han convertido en una persona más fuerte.

Y por último y más importante, gracias a mi familia, porque me ha dado la vida. Gracias por todos los valores que me ha inculcado, y gracias porque me ha enseñado que en la vida se puede conseguir todo lo que se quiere si se trabaja duro y nunca se pierde el entusiasmo. Gracias porque siempre me ha apoyado incondicionalmente, y gracias porque me ha enseñado a creer en mí.

Resumo

Esta disertación explora o deseño e síntesis de novos ligandos, basados en 4,4'-bipiridina e 2,7-diazapireno, así como a súa posterior autoensamblaxe con centros metálicos de Pd(II) e Pt(II) para dar lugar aos respectivos metalociclos.

O estudo do comportamento receptor en medio acuoso dun dos metalociclos, derivado de 2,7-diazapireno, permitiu a preparación de complexos de inclusión e de moléculas mecánicamente entrelazadas con sustratos aromáticos derivados de hidroquinona e de diferentes isómeros de dioxinaftaleno. A creación destas supraestruturas prodúcese como resultado dun proceso de recoñecemento molecular entre o metalociclo, π -deficiente, e o sustrato incluído na cavidade do metalociclo, π -excedente, baixo a forza impulsora do efecto hidrofóbico.

Estudiouse tamén a capacidade dun metalociclo de Pt(II), baseado en 2,7-diazapireno, como catalizador para a reacción de S_NAr entre halodinitrobencenos e azida sódica en medio acuoso. Observouse que o efecto catalítico é promovido pola asociación do anión azida ás subunidades catiónicas de diazapireno no catalizador. Ademais demostrouse que a formación dun complexo de inclusión co metalociclo ten un efecto regulatorio sobre o sistema, resultando nunha inhibición de tipo alostérico da reacción de S_NAr .

Resumen

Esta disertación explora el diseño y síntesis de nuevos ligandos, basados en 4,4'-bipiridina y 2,7-diazapireno, así como su posterior autoensamblaje con centros metálicos de Pd(II) y Pt(II) para dar lugar a los respectivos metalociclos.

El estudio del comportamiento receptor en medio acuoso de uno de los metalociclos, derivado de 2,7-diazapireno, ha permitido la preparación de complejos de inclusión y de moléculas mecánicamente entrelazadas con sustratos aromáticos derivados de hidroquinona y de diferentes isómeros de dioxinaftaleno. La creación de estas supraestructuras se produce como resultado de un proceso de reconocimiento molecular entre el metalociclo, π -deficiente, y el sustrato incluido en la cavidad metalocíclica, π -excedente, bajo la fuerza impulsora del efecto hidrofóbico.

Se ha estudiado también la capacidad de un metalociclo de Pt(II), basado en 2,7-diazapireno, como catalizador para la reacción de S_NAr entre halodinitrobencenos y azida sódica en medio acuoso. Se observó que el efecto catalítico es promovido por la asociación del anión azida a las subunidades catiónicas de diazapireno en el catalizador. Además se demostró que la formación de un complejo de inclusión con el metalociclo posee un efecto regulatorio sobre el sistema, resultando en una inhibición de tipo alostérico de la reacción de S_NAr .

Abstract

This dissertation explores the design and synthesis of new ligands, based on 4,4'-bipyridine and 2,7-diazapyrene, as well as their subsequent self-assembly with Pd(II) and Pt(II) square metal centers leading to the respective metallacycles.

The study of the behavior as a receptor in aqueous medium of one of the metallacycles, based on 2,7-diazapyrene, has enabled us the preparation of inclusion complexes and mechanically interlocked molecules with aromatic substrates derivatives of hydroquinone and different dioxynaphthalene isomers. The creation of these suprastructures occurs as a result of a molecular recognition process between the metallacycle, π -deficient, and the substrate included into the cavity of the metallacycle, π -excedent, under the driving force of the hydrophobic effect.

It was also studied the capacity of a Pt(II) metallacycle, based on 2,7-diazapyrene, as catalyst for the S_NAr reaction between halodinitrobenzenes and sodium azide in aqueous media. It was observed that the catalytic effect is promoted by the association of the azide anion to the diazapyrenium cationic subunits in the catalyst. In addition, it was shown that the formation of an inclusion complex by the metallacycle has a regulatory effect over the system, resulting in an allosteric-like inhibition of the S_NAr reaction.

Índice General

1	Introducción	1
1.1	Definición de Química Supramolecular y sus orígenes	1
1.2	Reconocimiento molecular y química receptor-sustrato	2
1.3	Autoensamblaje supramolecular	3
1.4	Autoensamblaje supramolecular dirigido por la coordinación a centros metálicos	6
1.4.1	Aspectos generales	6
1.4.2	Estrategias de diseño en el autoensamblaje supramolecular dirigido por centros metálicos	7
1.4.3	Autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd(II) y Pt(II)	9
1.5	Supraestructuras autoensambladas mediante la coordinación a centros metálicos de Pd(II) y Pt(II)	12
1.5.1	Ejemplos de metalociclos y metalocajas autoensamblados con complejos de Pd(II) y Pt(II)	12
1.5.2	Moléculas mecánicamente entrelazadas con complejos de Pd(II) y Pt(II)	18
1.6	Aplicaciones de los metalociclos, metalocajas y moléculas mecánicamente entrelazadas	25
1.7	Antecedentes	32
1.7.1	Aspectos generales del autoensamblaje de ligandos derivados de <i>N</i> -monoalquil-4,4'-bipiridinio y de <i>N</i> -monoalquil-2,7-diazapireno con centros metálicos de Pd(II) y Pt(II)	32
1.7.2	Autoensamblaje de metalociclos	33
1.7.3	Formación de complejos de inclusión	35
1.7.4	Autoensamblaje de moléculas mecánicamente entrelazadas	37
1.8	Referencias	39
2	Objetivos	55
3	Discusión de resultados	59
3.1	Autoensamblaje de nuevos metalociclos con ligandos derivados de 4,4'-bipiridina y de 2,7-diazapireno	59
3.1.1	Síntesis de los ligandos 47-49	60

3.1.2	Autoensamblaje de los metalociclos de Pd(II).....	63
3.1.2.1	Autoensamblaje de los metalociclos de Pd(II) derivados del ligando 47	64
3.1.2.2	Autoensamblaje de los metalociclos de Pd(II) derivados del ligando 48	67
3.1.2.3	Autoensamblaje de los metalociclos de Pd(II) derivados del ligando 49	70
3.1.3	Autoensamblaje de los metalociclos de Pt(II) mediante energía asistida por microondas	72
3.1.3.1	Introducción a la síntesis mediante energía asistida por microondas.....	72
3.1.3.2	Diseño y desarrollo de una estrategia para el autoensamblaje de supraestructuras de Pt(II) mediante el uso de energía de microondas.....	74
3.1.3.3	Autoensamblaje de los metalociclos de Pt(II) derivados del ligando 47	80
3.1.3.4	Autoensamblaje de los metalociclos de Pt(II) derivados del ligando 48	82
3.1.3.5	Autoensamblaje de los metalociclos de Pt(II) derivados del ligando 49	83
3.1.3.6	Resumen de las estructuras de Pt(II) preparadas usando energía asistida por microondas	84
3.2	Formación de complejos de inclusión y de moléculas mecánicamente entrelazadas.....	85
3.2.1	Autoensamblaje de complejos de inclusión.....	85
3.2.1.1	Complejo de inclusión con hidroquinona (40).....	87
3.2.1.2	Complejo de inclusión con el sustrato 58	88
3.2.1.3	Complejo de inclusión con 1,5-dihidroxi-naftaleno (56)	91
3.2.1.4	Complejo de inclusión con el sustrato 41	94
3.2.1.5	Complejo de inclusión con el sustrato 59	97
3.2.1.6	Complejo de inclusión con 2,7-dihidroxi-naftaleno (57)	98
3.2.1.7	Complejo de inclusión con el sustrato 60	100
3.2.2	Autoensamblaje de [2]catenanos	102
3.2.2.1	Catenano con BPP34C10 (42)	102
3.2.2.2	Catenano con DN38C10 (44)	106
3.2.3	Autoensamblaje de (pseudo)rotaxanos.....	108
3.2.3.1	Síntesis de los sustratos lineales 61-63	109
3.2.3.2	Autoensamblaje de (pseudo)rotaxanos con los sustratos 61-63	110
3.2.4	Autoensamblaje de catenanos trimetálicos	114

3.3	Sustitución nucleófila aromática catalizada por metalociclos de Pt(II) e inhibición supramolecular	122
3.3.1	Elección del metalociclo y reacción modelo de estudio.....	125
3.3.2	Estudio cinético de la reacción modelo	126
3.3.3	Modelo cinético propuesto.....	128
3.3.4	Inhibición supramolecular	134
3.4	Referencias.....	135
4	Conclusiones	143
4.1	Publicaciones derivadas de esta tesis doctoral	146
4.2	Otras publicaciones relacionadas con esta tesis doctoral.....	146
4.3	Estancias de investigación	146
4.4	Asistencia y participación en congresos	147
5	Parte experimental	149
5.1	General.....	149
5.1.1	Métodos computacionales	150
5.2	Procedimientos sintéticos.....	151
5.2.1	Síntesis de los ligandos	151
5.2.2	Autoensamblaje de los metalociclos de Pd(II).....	153
5.2.3	Autoensamblaje de las supraestructuras de Pt(II)	156
5.2.4	Autoensamblaje de los complejos de inclusión	162
5.2.5	Autoensamblaje de [2]catenanos	167
5.2.6	Síntesis de los sustratos lineales.....	169
5.2.7	Autoensamblaje de (pseudo)rotaxanos.....	173
5.2.8	Autoensamblaje de metalociclofanos	176
5.2.9	Autoensamblaje de catenanos trimetálicos	178
5.3	Medidas cinéticas	184
5.3.1	Medidas cinéticas de la reacción entre 70b y NaN ₃	184
5.3.2	Medidas cinéticas de la reacción entre 72 y NaN ₃	185
5.4	Referencias.....	186

Índice de Figuras

Figura 1. Ejemplos de ligandos macrocíclicos para la complejación de cationes metálicos. _____	2
Figura 2. a) β -Ciclodextrina, b) calix[4]areno y c) CB[6]. _____	3
Figura 3. Representación esquemática de un proceso de autoensamblaje para formar la estructura termodinámicamente más estable. _____	4
Figura 4. Efecto hidrofóbico. _____	5
Figura 5. Construcción de estructuras poligonales y poliedros en 2D mediante la aproximación del enlace direccional. _____	8
Figura 6. Construcción de estructuras en 3D formadas por la combinación de subunidades ditópicas y tritópicas mediante la aproximación del enlace direccional. _____	9
Figura 7. Representación de la estrategia "molecular lock" para el caso particular del uso de calor como estímulo para la labilización temporal del enlace Pt-N. _____	10
Figura 8. Metalociclos preparados por Maverick y col. _____	13
Figura 9. Representación esquemática de un pseudorotaxano, un rotaxano y un catenano. _____	19
Figura 10. Autoensamblaje del [2]catenano 23a mediante el efecto plantilla de iones de Cu(I) seguido de clipping con iones de Pd(II). _____	23
Figura 11. Representación gráfica de la operación de nanoválvulas unidas a un soporte sólido. _____	30
Figura 12. [2]Rotaxanos 30 y 31 con capacidad para la unión selectiva de cloruro. _____	31
Figura 13. Estrategias de autoensamblaje basadas en derivados de 4,4'-bipiridina. _____	32
Figura 14. Ejemplos de ligandos basados en N-monoalquil-4,4'-bipiridinio (32-34) y en N-monoalquil-2,7-diazapirenio (35). _____	33
Figura 15. Metalociclos 36a,b-39a,b resultantes del autoensamblaje de los ligandos 32-35 con centros metálicos de Pd(II) y de Pt(II). _____	34
Figura 16. Sustratos y ciclofanos empleados para la formación de los complejos de inclusión, catenanos y nudos moleculares descritos en este trabajo. _____	35
Figura 17. Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) discutidos en el texto. _____	36
Figura 18. Representación de la estructura cristalina del [2]catenano 39a(44) . _____	38
Figura 19. A la izquierda, representación del [3]catenano resultante del autoensamblaje de 33 , 44 y (en)Pd(OTf) ₂ . A la derecha, representación de los nudos de Solomón (46a y 46b) resultantes del autoensamblaje de 33 , 45 y (en)Pd(OTf) ₂ o (en)Pt(OTf) ₂ . _____	38
Figura 20. Metalociclos derivados del autoensamblaje de ligandos basados en N-monoalquil-4,4'-bipiridinio y en N-monoalquil-2,7-diazapirenio con centros metálicos de Pd(II) y Pt(II). _____	55
Figura 21. Ejemplos de complejo de inclusión, rotaxano y catenano derivados de la utilización de un metalociclo basado en 2,7-diazapireno como receptor. _____	56
Figura 22. Representación de los [2]catenanos trimetálicos propuestos. _____	57

Figura 23. Ligandos (47-49) y complejos metálicos (4a y 4b) utilizados en el autoensamblaje de nuevos metalociclos.	60
Figura 24. Cambios observados en algunas de las señales de ligando 47·2NO₃ (arriba) tras la adición de 4a (abajo). A la izquierda, RMN parcial de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C). A la derecha, RMN parcial de ¹³ C (D ₂ O, 125 MHz, 25 °C).	64
Figura 25. Experimento DOSY (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C), referenciado a la señal del DHO, realizado sobre una disolución equimolar (5 mM) de 47·2NO₃ y 4a .	65
Figura 26. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de una disolución equimolar de 47·2NO₃ y 4a a diferentes concentraciones: a) 10 mM, b) 5 mM, c) 2 mM, d) 0.5 mM; e) ligando 47·2NO₃ .	66
Figura 27. Cambios observados en algunas de las señales de ligando 48·2NO₃ (arriba) tras la adición de 4a (abajo). A la izquierda, RMN parcial de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C). A la derecha, RMN parcial de ¹³ C (D ₂ O, 125 MHz, 25 °C).	68
Figura 28. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de una disolución equimolar de 48·2NO₃ y 4a a diferentes concentraciones: a) 20 mM, b) 10 mM, c) 5 mM, d) 1.25 mM, e) 0.625 mM; f) ligando 48·2NO₃ .	69
Figura 29. Representación de la estructura del metalociclo 51a obtenida mediante cálculos computacionales.	70
Figura 30. Cambios observados en algunas de las señales de ligando 49·NO₃ (arriba) tras la adición de 4a (abajo). A la izquierda, RMN parcial de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C). A la derecha, RMN parcial de ¹³ C (D ₂ O, 125 MHz, 25 °C).	70
Figura 31. Experimento DOSY (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C), referenciado a la señal del DHO, realizado sobre una disolución equimolar (5 mM) de 49·NO₃ y 4a .	71
Figura 32. Ligandos sobre los que se ha probado la eficiencia de la energía asistida por microondas para el autoensamblaje de las respectivas supraestructuras de Pt(II).	75
Figura 33. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de: a) Ligando 34·NO₃ . Disolución equimolar de 34·NO₃ y 4b (5 mM); b) tras irradiar con energía de microondas a 150 °C durante 3 horas, c) tras someter a calentamiento convencional a 150 °C durante 3 horas.	77
Figura 34. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de: a) Ligando 35·NO₃ . Disolución equimolar de 35·NO₃ y 4b (5 mM) irradiada con energía de microondas a 150 °C durante: b) 30 minutos, c) 2 horas y d) 3 horas.	77
Figura 35. Espectro de masas (ESI) de una mezcla formada por el cuadrado 54b·8PF₆ y el triángulo 55b·6PF₆ .	80
Figura 36. Ampliación del espectro HRMS-ESI en donde se muestran las distribuciones isotópicas experimentales (arriba) y teóricas (abajo) para los fragmentos [50b-6PF₆] ⁶⁺ y [50b-3PF₆] ³⁺ .	81

Figura 37. Estructura cristalina del metalociclo 50b ·8PF ₆ (P2 ₁ /c). Proyección a lo largo de los ejes cristalográficos c (izquierda) y a (derecha).	82
Figura 38. Representación del metalociclo 52a ·6NO ₃ (derecha) y de su análogo de 4,4'-bipiridina, 36a ·6NO ₃ (izquierda). Se indican las dimensiones estimadas de los metalociclos y de los derivados de 1,5-dioxinaftaleno.	85
Figura 39. Compuestos aromáticos empleados como sustratos para la formación de complejos de inclusión con el metalociclo 52a ·6NO ₃ .	86
Figura 40. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de: a) 52a ·6NO ₃ , b) 52a ·6NO ₃ y 0.5 equiv. de 40 , c) 52a ·6NO ₃ y 1 equiv. de 40 , d) 52a ·6NO ₃ y 10 equiv. de 40 , e) 40 .	88
Figura 41. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de: a) 52a ·6NO ₃ , b) 52a ·6NO ₃ y 0.5 equiv. de 58 , c) 52a ·6NO ₃ y 1 equiv. de 58 , d) 52a ·6NO ₃ y 1.5 equiv. de 58 , e) 58 .	89
Figura 42. Equilibrio de formación de un complejo de inclusión.	90
Figura 43. Banda de transferencia de carga situada entre 420 y 480 nm debido a la formación del complejo de inclusión 58 ⊂ 52a ·6NO ₃ en agua (2.5 mM).	90
Figura 44. Representación de la curva de adición para el cálculo de la constante de asociación (K _a) entre el metalociclo 52a ·6NO ₃ y 58 .	91
Figura 45. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de: a) 52a ·6NO ₃ , b) 52a ·6NO ₃ y 0.5 equiv. de 56 , c) 52a ·6NO ₃ y 1 equiv. de 56 , d) 52a ·6NO ₃ y 2 equiv. de 56 , e) 56 .	92
Figura 46. Modos de inserción planteados para 56 ⊂ 52a ·6NO ₃ ; longitudinales (a y b), inclinado (c) y transversales (d y e).	93
Figura 47. A la izquierda, metalociclo 52a ·6NO ₃ (simetría C _{2h}). A la derecha, complejo de inclusión 56 ⊂ 52a ·6NO ₃ (simetría S ₂).	94
Figura 48. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de: a) 52a ·6NO ₃ , b) 52a ·6NO ₃ y 0.5 equiv. de 41 , c) 52a ·6NO ₃ y 1 equiv. de 41 , d) 52a ·6NO ₃ y 2 equiv. de 41 , e) 41 .	95
Figura 49. Detalle de la estructura de rayos-X del complejo de inclusión 41 ⊂ 52a ·6NO ₃ .	96
Figura 50. Representación del apilamiento π infinito a lo largo del eje cristalográfico b en la estructura cristalina de 41 ⊂ 52a ·6NO ₃ . Se muestra la repetición de la secuencia S _{ext} /Diaz/S _{int} /Diaz/S _{ext} .	97
Figura 51. Representación de barras del ordenamiento tridimensional de los metalociclos en la estructura cristalina a lo largo del eje cristalográfico a.	97
Figura 52. Representación de la curva de adición para el cálculo de la constante de asociación (K _a) entre el metalociclo 52a ·6NO ₃ y 59 .	98
Figura 53. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de: a) 52a ·6NO ₃ , b) 52a ·6NO ₃ y 0.5 equiv. de 57 , c) 52a ·6NO ₃ y 1 equiv. de 57 , d) 52a ·6NO ₃ y 7 equiv. de 57 , e) 57 .	99
Figura 54. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de: a) 52a ·6NO ₃ , b) 52a ·6NO ₃ y 0.5 equiv. de 60 , c) 52a ·6NO ₃ y 1 equiv. de 60 , d) 52a ·6NO ₃ y 2 equiv. de 60 , e) 60 .	101

Figura 55. Representación de la curva de adición para el cálculo de la constante de asociación (K_a) entre el metalociclo 52a ·6NO ₃ y 60 .	101
Figura 56. Ciclofanos (42 y 44) empleados para el autoensamblaje de [2]catenanos con 52a ·6NO ₃ .	102
Figura 57. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de: a) 52a ·6NO ₃ , b) 52a ·6NO ₃ y 1 equiv. de 42 , c) 42 .	103
Figura 58. Movimientos de intercambio de los anillos aromáticos del ciclofano en 52a(42) ·6NO ₃ .	104
Figura 59. Equilibrio en el que los núcleos H _{n1} y H _{n2} así como H _{n3} y H _{n4} (del anillo aromático del ciclofano en el interior de la cavidad) se intercambian para formar enlaces CH···π con las piridinas perpendiculares del metalociclo.	105
Figura 60. Representación de la mínima unidad asimétrica de la estructura cristalina P1 del catenano 52a(42) ·6NO ₃ .	105
Figura 61. Representación de uno de los [2]catenanos simétricamente no equivalentes dentro de la estructura cristalina P1.	106
Figura 62. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de: a) 52a ·6NO ₃ , b) 52a ·6NO ₃ y 1 equiv. de 44 , c) 44 .	107
Figura 63. Sustratos lineales (61-63) empleados en el autoensamblaje de (pseudo)rotaxanos con 52b ·6NO ₃ .	108
Figura 64. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de: a) 52b ·6NO ₃ , b) 52b ·6NO ₃ y 1 equiv. de 61 ·2NO ₃ , c) 61 ·2NO ₃ .	112
Figura 65. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de: a) 52b ·6NO ₃ , b) 52b ·6NO ₃ y 1 equiv. de 62 ·2NO ₃ después de 2 días a t.a., c) 62 ·2NO ₃ .	112
Figura 66. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de: a) 52b ·6NO ₃ , b) 52b ·6NO ₃ y 1 equiv. de 63 ·4NO ₃ después de una semana a t.a., c) 52b ·6NO ₃ y 1 equiv. de 63 ·4NO ₃ tras calentamiento durante 5 minutos a 60 °C, d) 63 ·4NO ₃ .	113
Figura 67. Espectros parciales de RMN de ¹ H (D ₂ O, 500 MHz, 25 °C) de: a) una disolución de 62 · 52b ·8NO ₃ con exceso de 62 ·2NO ₃ ; b) la misma disolución tras 5 días a temperatura ambiente después de la adición de 4b .	121
Figura 68. Ampliación del espectro HRMS-ESI en donde se muestran las distribuciones isotópicas experimental (arriba) y teórica (abajo) para el fragmento [65b -3PF ₆] ³⁺ .	121
Figura 69. Cinética de la reacción de S _N Ar entre 70b (6 mM) y NaN ₃ (60 mM) en D ₂ O/CD ₃ CN (4:1) a temperatura ambiente en presencia de metalociclo 52b ·6NO ₃ (0.6 mM, 10 mol%) ■; ligando 49 ·NO ₃ (1.2 mM, 20 mol%) ●; metalociclo 39b ·6NO ₃ (0.6 mM, 10 mol%) ■; ligando 35 ·NO ₃ (1.2 mM, 20 mol%) ●. Reacción control en ausencia de catalizador ◆.	127
Figura 70. Influencia de la concentración del ión azida sobre las constantes de velocidad observadas total (a la izquierda), sin catalizar (en el medio) y catalizada (a la derecha) respectivamente para la	

reacción de S_NAr entre **70b** (6 mM) y NaN_3 utilizando **39b**·6NO₃ (0.6 mM, 10 mol%) en D₂O/CD₃CN (4:1) a 25 °C. _____ 130

Figura 71. Metalociclo **39b**·6NO₃ utilizado como catalizador y receptor de 4-cloroquinolina (**72**). También se presenta la 4-azidoquinolina (**73**), resultado de la reacción de **72** con azida sódica. _____ 133

Figura 72. Espectros parciales de RMN de ¹H (D₂O/CD₃CN, (4:1), (v/v), 500 MHz, 25 °C) de: a) **39b**·6NO₃, b) **39b**·6NO₃ y 12 equiv. de **72**, c) **72**. _____ 133

Figura 73. Cinética de la reacción de S_NAr entre **72** (6 mM) y NaN_3 (60 mM) en D₂O/CD₃CN (4:1) a temperatura ambiente en presencia de metalociclo **39b**·6NO₃ (0.6 mM, 10 mol%) ■; ligando **35**·NO₃ (1.2 mM, 20 mol%) ●. Reacción control en ausencia de catalizador ♦. _____ 134

Figura 74. Cinética de la reacción de S_NAr entre **70b** (6 mM) y NaN_3 (60 mM) en D₂O/CD₃CN (4:1) a temperatura ambiente en presencia de metalociclo **39b**·6NO₃ (0.6 mM, 10 mol%) ■; complejo de inclusión **PYR**⊂**39b**·6NO₃ (0.6 mM, 10 mol%) ▲. Reacción control en ausencia de catalizador ♦. ____ 135

Índice de Esquemas

Esquema 1. Ejemplo de autoensamblaje supramolecular de una estructura con forma de cubo (2a). __	6
Esquema 2. Aplicación de la estrategia "molecular lock" para la formación de un [2]catenano (5b) mediante labilización temporal del enlace N-Pt(II). _____	11
Esquema 3. Autoensamblaje de una nanoesfera (7b) usando un disolvente dador de enlace de hidrógeno, el trifluoroetanol (TFE). _____	12
Esquema 4. Preparación de los primeros metalociclos (8 y 9) por Verkade y col. en 1983. _____	13
Esquema 5. Metalociclos cuadrados 12a y 12b obtenidos mediante autoensamblaje supramolecular de 4,4'-bipiridina y los complejos de Pd(II) y Pt(II), 4a y 4b , respectivamente. _____	15
Esquema 6. Metalocajas 13a y 13b preparadas mediante autoensamblaje dirigido por la coordinación del ligando 14 a los complejos 4a y 4b . _____	17
Esquema 7. Autoensamblaje multicomponente del prisma trigonal 15a a partir del ligando 14 y el complejo de Pd(II) 4a usando pirazina como ligando puente y coroneno como plantilla. _____	18
Esquema 8. Autoensamblaje del primer [2]catenano (19) mediante síntesis dirigida por la coordinación a un metal. _____	19
Esquema 9. Estrategias sintéticas para la obtención de catenanos. _____	20
Esquema 10. Estrategias sintéticas para la obtención de rotaxanos. _____	21
Esquema 11. Representación del equilibrio entre el metalociclo 20a y el [2]catenano 5a , resultado del autoensamblaje del ligando 3 con centros metálicos de Pd(II) 4a . _____	22
Esquema 12. Autoensamblaje espontáneo de cajas triplemente entrelazadas (21a y 21b) mediante coordinación a centros metálicos y fuerzas hidrofóbicas. _____	23
Esquema 13. Preparación del nudo de Solomón 24a . _____	24
Esquema 14. Encapsulación de ubiquitina mediante autoensamblaje de los ligandos 26 y 27 dirigido por la coordinación a Pd ²⁺ . _____	26
Esquema 15. Estabilización de un dúplex en agua mediante su encapsulación en el interior hidrofóbico de 29b . _____	27
Esquema 16. Receptor 13a usado como catalizador en: a) la fotodimerización estereoselectiva [2+2] de olefinas, b) la reacción de Diels-Alder y c) como protector no covalente de cloruros alílicos arilsustituídos. _____	29
Esquema 17. Síntesis de los ligandos 32 y 35 mediante alquilación de 4,4'-bipiridina (32) y reacción de Zincke con 2,7-diazapireno (35). _____	33
Esquema 18. Reacción de S _N Ar modelo de estudio y metalociclos propuestos como catalizadores. ____	57
Esquema 19. Síntesis del ligando 47 . _____	61
Esquema 20. Mecanismo ANROC (Addition of the Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure) para la reacción de Zincke. _____	62

Esquema 21. Síntesis del ligando 48.	62
Esquema 22. Síntesis del ligando 49.	63
Esquema 23. Autoensamblaje de los metalociclos 50a·8NO₃ y 50a·8PF₆.	64
Esquema 24. Autoensamblaje de los metalociclos 51a·8NO₃ y 51a·8PF₆.	67
Esquema 25. Autoensamblaje de los metalociclos 52a·6NO₃ y 52a·6PF₆.	70
Esquema 26. Síntesis de 2-metilbencimidazol.	73
Esquema 27. Metalociclos 36b·6NO₃, 38b·6NO₃ y 39b·6NO₃ obtenidos mediante la metodología de energía asistida por microondas.	76
Esquema 28. Síntesis mediante energía asitida por microondas de la caja 13b·12NO₃.	78
Esquema 29. Autoensamblaje de una mezcla formada por el cuadrado y triángulo moleculares, 54b·8NO₃ y 55b·6NO₃ respectivamente, mediante calentamiento con energía de microondas, 3 horas a 150 °C, de una mezcla equimolar de 53 y 4b (5 mM) en agua.	79
Esquema 30. Autoensamblaje de los metalociclos 50b·8NO₃ y 50b·8PF₆.	81
Esquema 31. Autoensamblaje de los metalociclos 51b·8NO₃ y 51b·8PF₆.	83
Esquema 32. Autoensamblaje de los metalociclos 52b·6NO₃ y 52b·6PF₆.	83
Esquema 33. Autoensamblaje del complejo de inclusión 40⊂52a·6NO₃.	87
Esquema 34. Autoensamblaje del complejo de inclusión 58⊂52a·6NO₃.	89
Esquema 35. Autoensamblaje del complejo de inclusión 56⊂52a·6NO₃.	91
Esquema 36. Autoensamblaje del complejo de inclusión 41⊂52a·6NO₃.	94
Esquema 37. Autoensamblaje del complejo de inclusión 59⊂52a·6NO₃.	98
Esquema 38. Autoensamblaje del complejo de inclusión 57⊂52a·6NO₃.	99
Esquema 39. Autoensamblaje del complejo de inclusión 60⊂52a·6NO₃.	100
Esquema 40. Autoensamblaje del catenano 52a(42)·6NO₃.	102
Esquema 41. Autoensamblaje del catenano 52a(44)·6NO₃.	107
Esquema 42. Síntesis de los sustratos lineales 61-63.	109
Esquema 43. Autoensamblaje del pseudorotaxano 62⊂52b·8NO₃ y de los rotaxanos 61⊂52b·8NO₃ y 63⊂52b·10NO₃.	110
Esquema 44. Representación de las diferentes aproximaciones de autoensamblaje diseñadas para la síntesis de los catenanos de tipo 65.	115
Esquema 45. Autoensamblaje de los metalociclofanos 66a·4NO₃ y 66b·4NO₃.	116
Esquema 46. Estrategia multietapa para la obtención del [2]catenano homonuclear de Pt(II) 65b·10NO₃.	119
Esquema 47. Cavitando 67 y ejemplo de sustitución nucleófila aromática catalizada por 67.	123
Esquema 48. Amplificador de señal alostérico catalítico.	124

Esquema 49. Reacción de S_NAr entre los halodinitrobencenos (70a-d) y azida sódica. Se muestran además los potenciales catalizadores empleados en el estudio de dicha reacción.	125
Esquema 50. Mecanismo para la reacción entre 70b y azida sódica.	126
Esquema 51. Propuesta mecanística para la reacción de S_NAr , catalizada y no catalizada, entre 70b y NaN_3 .	129

Índice de Tablas

Tabla 1. Efectos térmicos de microondas en la síntesis de 2-metilbencimidazol.	73
Tabla 2. Condiciones de reacción para la preparación de los metalociclos 36b ·6NO ₃ , 38b ·6NO ₃ y 39b ·6NO ₃ mediante energía de microondas y calentamiento convencional.	75
Tabla 3. Condiciones de reacción para la preparación de las estructuras de Pt(II) descritas en este trabajo mediante la metodología de irradiación con microondas y mediante calentamiento convencional.	84
Tabla 4. Parámetros geométricos para los anillos aromáticos que establecen interacciones π - π en uno de los [2]catenanos de la estructura cristalina P1 de 52a (42)·6NO ₃ .	106
Tabla 5. Rendimientos y tiempos para la reacción entre 70b y NaN ₃ en presencia y ausencia de catalizador 39b ·6NO ₃ .	128
Tabla 6. Conversiones para la reacción entre 70b y NaN ₃ tras 10 horas de reacción a temperatura ambiente en presencia y ausencia del catalizador 39b ·6NO ₃ en diferentes medios.	132

Índice de Ecuaciones

<i>Ecuación 1. Cálculo de la constante de complejación K_a.</i>	<i>90</i>
<i>Ecuación 2. Expresión para la constante de velocidad observada, k_{obs}.</i>	<i>129</i>

Abreviaturas, símbolos y acrónimos

1D	unidimensional	$\Delta\delta$	variación en el desplazamiento químico (RMN)
2D	bidimensional	DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
3D	tridimensional	DFT	Density Functional Theory
Å	Ångström (10^{-10} m)	Diaz	diazapireno
Ac	acetilo	DOSY	Diffusion Ordered Spectroscopy
ADN	ácido desoxirribonucleico	ECP	Effective Core Potential
Ala	alanina	en	etilendiamina
ANT	antraceno	enc.	encontrado
BAP	benzo[a]pireno	equiv.	equivalente
BPP34C10	bis- <i>p</i> -fenilen-34-corona-10	ESI	ElectroSpray Ionization
c	concentración	ext	exterior
°C	grado centígrado	GHz	gigahercio
χ	fracción molar	h	hora/s
calc.	calculado	HAP	hidrocarburo aromático policíclico
col.	colaboradores	HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
COSY	CORrelation Spectroscopy	HQ	hidroquinona
d	doblete/distancia cristalográfica	HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
d_a	doblete ensanchado	HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
d_{ap}	doblete aparente	Hz	hercio
d_{cent}	distancia entre centroides	int	interior
DFT	Density Functional Theory	<i>J</i>	constante de acoplamiento
DN38C10	1,5-dinafto-38-corona-10		
δ	desplazamiento químico (RMN)		
Δ	ebullición		

L	ligando	Rdto.	Rendimiento
λ	longitud de onda	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
m	multiplete/metro	s	singulete/segundo
M	metal/molar	S	sustrato
m_a	multiplete ensanchado	s_a	singulete ensanchado
mg	miligramo	s_{ap}	singulete aparente
MHz	megahercio	S_NAr	Sustitución Nucleófila Aromática
MIM	Mechanically Interlocked Molecule	t	triplete
mL	mililitro	T	temperatura
mm	milímetro	t.a.	temperatura ambiente
mM	milimolar	t_{ap}	triplete aparente
mmol	milimol	TFE	trifluoroetanol
MS	Mass Spectrometry	TRI	trifenileno
MW	microondas	Trp	triptófano
m/z	relación masa/carga	UV-Vis	ultravioleta-visible
NAP	naftaleno	v	volumen
nm	nanómetro (10 ⁻⁹ m)	W	vatio
OMs	mesilato	u.m.a.	unidades de masa atómica
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot	\angle	ángulos
OTf	triflato (trifluorometanosulfonato)	\angle_p	ángulos entre planos
p.e.	por ejemplo		
PHE	fenantreno		
ppm	partes por millón (RMN)		
ppy	fenilpiridina		
PYR	pireno		
r	radio		

1 Introducción

1.1 Definición de Química Supramolecular y sus orígenes

A pesar de ser una disciplina joven, la Química Supramolecular ha experimentado un importantísimo desarrollo en las últimas tres décadas. Además, debido a su carácter marcadamente multidisciplinar, esta ha atraído la atención no solo de químicos, sino también de ingenieros, físicos o matemáticos.

El premio nobel francés Jean-Marie Lehn definió la Química Supramolecular como la “química más allá de la molécula”,^[1] es decir, la “química del ensamblaje molecular y de las interacciones intermoleculares”.^[2] De manera sencilla, se puede decir que es aquella disciplina que se dedica al estudio de sistemas químicos formados por un número discreto de subunidades moleculares, unidas entre sí mediante interacciones reversibles bajo estricto control termodinámico.^[1, 3] Estas interacciones, tradicionalmente descritas como “interacciones no covalentes”, pueden ser de diversos tipos y fortalezas (fuerzas de van der Waals,^[4] enlaces de hidrógeno,^[5] fuerzas hidrofóbicas,^[6] interacciones π - π ,^[7] coordinación a iones metálicos, etc.), manteniendo el denominador común de su carácter reversible. Además, en los últimos años, el arsenal de interacciones enlazantes utilizadas para el autoensamblaje supramolecular ha aumentado significativamente, incluyéndose ahora aquí la formación de enlaces covalentes reversibles. Así, a modo de ejemplo, reacciones como la metátesis de olefinas,^[8] formación de enlaces imino^[9] o el intercambio disulfuro,^[10] son utilizadas profusamente para la síntesis supramolecular.^[11]

La naturaleza, haciendo uso de toda esta variedad de interacciones reversibles, es capaz de lograr arquitecturas muy complejas y, de hecho, la existencia de vida es altamente dependiente de estas, ya que constituyen la base de los procesos biológicos. Así, por ejemplo, la estructura terciaria de las proteínas viene determinada por interacciones débiles, condicionando a su vez dicha topología la función biomolecular. En este contexto, la naturaleza ha servido, y sirve, de inspiración para muchos químicos en la búsqueda de nuevos sistemas biomiméticos.

Así, el enorme esfuerzo científico empleado en el desarrollo de la Química Supramolecular, ha llevado en las últimas décadas a la creación de un enorme número de estructuras de indudable belleza estética y funcionalidad intrínseca, con tamaños que se aproximan a las dimensiones nanométricas. Además, el potencial de estas supraestructuras se ha visto reflejado en el diseño y síntesis de una amplia variedad de materiales moleculares con propiedades magnéticas, ópticas, catalíticas, etc.

El campo al cual nos referimos como Química Supramolecular traza sus orígenes a finales del siglo XIX cuando Emil Fischer postula el modelo “llave-cerradura” para describir cómo un enzima actúa y se une a un sustrato. Sin embargo, históricamente se considera que la Química

Supramolecular surge a finales de los años 60 con la química de los macrociclos, en particular con el desarrollo de estos como receptores de cationes metálicos, destacando los trabajos llevados a cabo por los grupos de Curtis, Busch, Jäger y Pedersen (**Figura 1**).^[12]

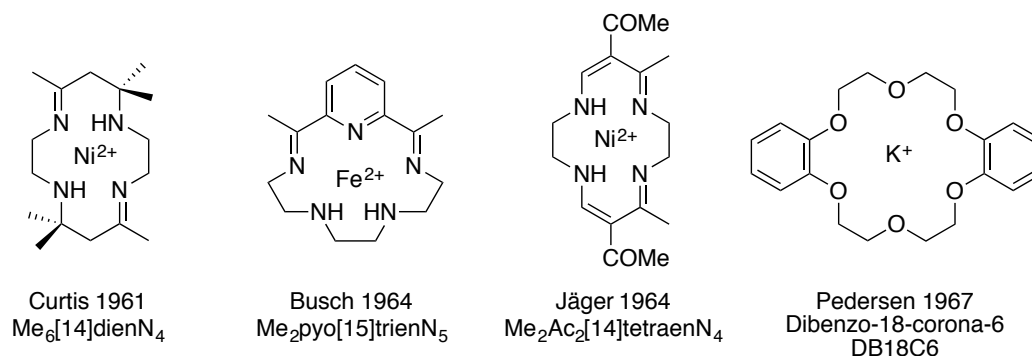


Figura 1. Ejemplos de ligandos macrocíclicos para la complejación de cationes metálicos.^[13]

El trabajo de Donald J. Cram en la preparación de ciclofanos macrocíclicos, y posteriormente en la química de esferandos y carcerandos,^[14] junto con las contribuciones seminales de Charles J. Pedersen y Jean-Marie Lehn, por sus trabajos sobre éteres corona y criptandos respectivamente,^[15] les llevó a estos tres científicos a recibir el Premio Nobel de Química en 1987 por “*el desarrollo y uso de moléculas que presentan interacciones dependientes de la estructura de alta selectividad*”.^[1, 16]

Desde entonces, el trabajo de otros investigadores ha permitido la expansión de la Química Supramolecular desde los estudios más fundamentales, basados en la química receptor-sustrato y el reconocimiento molecular, hasta el desarrollo de su potencialidad a través de la creación de nuevos materiales, nanomaquinaria o sistemas catalíticos eficientes.

1.2 Reconocimiento molecular y química receptor-sustrato

Los procesos de reconocimiento molecular son la base sobre la que se desarrolla la Química Supramolecular. Así, por ejemplo, sin reconocimiento molecular no habría efecto plantilla, y en consecuencia autoensamblaje o autorreplicación.

De acuerdo con el modelo clásico de *llave-cerradura* de Fischer, la complementariedad es el factor más importante en estos procesos. A menudo, no es una interacción intermolecular por sí sola la que impulsa la unión entre un receptor y un sustrato, sino la acción cooperativa de múltiples de estas interacciones. De este modo, cuan más complementarios son los sitios de unión entre el receptor y el sustrato, mayor es su energía de unión.

Actualmente, existen numerosos tipos de compuestos cuyo diseño modulable les dota de capacidad para actuar como receptores de sustratos muy diversos. Entre ellos, y a modo de ejemplo, pueden mencionarse compuestos ampliamente estudiados como receptores como las ciclodextrinas,^[17] calixarenos^[18] o cucurbiturilos^[19] (**Figura 2**).

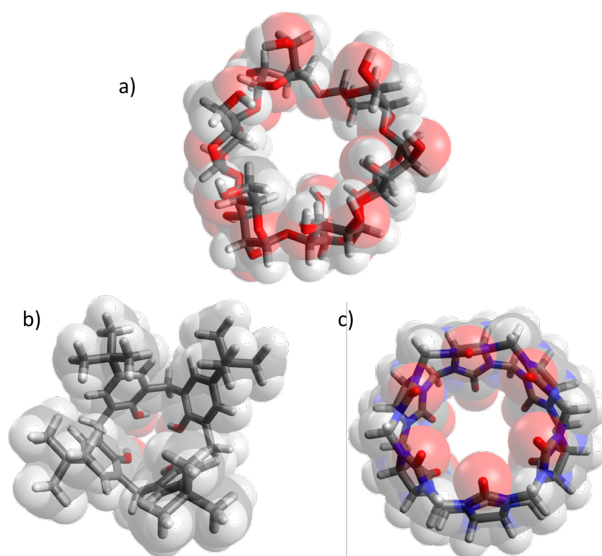


Figura 2. a) β -Ciclodextrina, b) calix[4]areno y c) CB[6].

Aunque se puede considerar que el estudio de la química receptor-sustrato sigue siendo central dentro de la Química Supramolecular, la disciplina ha aprovechado este conocimiento básico para evolucionar a pasos agigantados hacia la creación de dispositivos moleculares sofisticados basados en los procesos de reconocimiento molecular.

1.3 Autoensamblaje supramolecular

Estrechamente relacionado con el reconocimiento molecular se encuentra otro aspecto fundamental de la Química Supramolecular: el autoensamblaje. Este es ubicuo en la naturaleza,^[20] siendo el responsable de la creación, de manera muy precisa, de estructuras de funcionalidad compleja (p.e. mitocondrias, ribosomas o cromosomas), a partir de subunidades sencillas que se unen de forma reversible utilizando la información que contienen en su estructura a través de la acción cooperativa de multitud de interacciones débiles. Por ejemplo, los componentes de una célula se replican y se ensamblan en otra célula durante la mitosis, o dos hebras de ácidos desoxirribonucleicos complementarias se entrelazan constituyendo una hélice doble de ADN en un proceso de reconocimiento mutuo.^[21] De todas formas, aunque el estudio del autoensamblaje en sistemas biológicos constituye un campo de investigación importante, los químicos supramoleculares son libres de crear sistemas artificiales y de inventar nuevos procesos. Así, el autoensamblaje supramolecular, junto con la química receptor-sustrato, es una de las áreas de investigación más activas en la Química Supramolecular,^[22] constituyendo un método altamente eficaz para la creación espontánea y programada de estructuras complejas a escala nanométrica.

Recurriendo de nuevo a J.-M. Lehn, este definió el autoensamblaje como “*la evolución hacia el confinamiento espacial a través de la interconexión espontánea de unos pocos o varios componentes, resultando en la formación de entidades discretas o extensas a nivel molecular o supramolecular*”. En esta definición se establece la diferencia entre autoensamblaje molecular y supramolecular. En este contexto, ha de resaltarse que la química covalente tradicional, que ha permitido la síntesis de estructuras tan importantes y complejas como por ejemplo el taxol, resulta muy poco eficiente en la creación de estructuras de masas superiores a 1000 u.m.a; sin embargo, el autoensamblaje supramolecular permite la construcción de grandes estructuras mediante la repetición de una o unas pocas subunidades, lo que se traduce en una gran economía sintética.

Para que se produzca un proceso de autoensamblaje supramolecular son necesarios varios requisitos. En primer lugar, los componentes moleculares, también conocidos como bloques de construcción, deben ser móviles, lo cual casi siempre se cumple al trabajar con moléculas en disolución. Por otra parte, estos componentes deben contener toda la información necesaria (en términos de tamaño, forma, simetría y propiedades electrónicas en los sitios de enlace), para que se produzca el proceso de reconocimiento molecular y se genere de manera selectiva la superestructura deseada. Por último, los distintos bloques de construcción deben asociarse sin barreras cinéticas, en un proceso reversible.

Teniendo en cuenta todas estas características, puede definirse el autoensamblaje supramolecular como la *asociación espontánea y reversible de moléculas o iones de acuerdo con la información intrínseca contenida en ellas* (**Figura 3**).^[21]

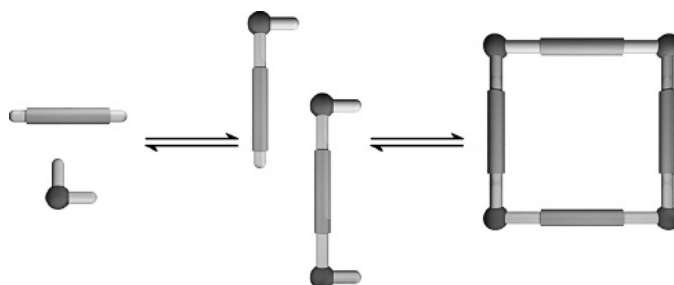


Figura 3. Representación esquemática de un proceso de autoensamblaje para formar la estructura termodinámicamente más estable. La formación inicial de pequeños agregados evoluciona para dar lugar a la estructura final.^[23]

Como ya se ha comentado, debido al carácter dinámico de la Química Supramolecular, los procesos de autoensamblaje llevan implícita la noción de reversibilidad. Así, en el momento en que se forma un agregado menos estable que la estructura con el mínimo de energía, los componentes se disocian y ensamblan correctamente a esta última arquitectura si se les da el tiempo suficiente. Como consecuencia, estos sistemas son capaces de reorganizarse, autorepararse y corregir defectos, como ocurre en los sistemas biológicos. Una vez formado el producto más

estable, este es el predominante mientras las condiciones no varíen. Sin embargo, bajo la influencia de factores externos (como la incorporación o cambio de componentes, cambios en la concentración o en la temperatura, etc.) pueden producirse variaciones en la posición del equilibrio, de modo que el sistema evoluciona hacia la nueva estructura termodinámicamente más estable. Como resultado, la Química Supramolecular es capaz de generar una gran diversidad molecular a través de cambios, no solo en la componente estructural del autoensamblaje (naturaleza, número y disposición de los componentes), sino también en su componente temporal, por evolución de la constitución del sistema en base a la aplicación de estímulos externos (variación del pH, polaridad del medio, temperatura, etc...).

Otro aspecto importante a tener en cuenta es que, tradicionalmente, el autoensamblaje dentro de la Química Supramolecular se ha desarrollado en disolventes orgánicos, y en tales condiciones ha sido dominado por la utilización programada de coordinación a metales y formación de enlaces de hidrógeno.^[24] Sin embargo, el desarrollo de estrategias de autoensamblaje eficaces en medio acuoso sigue siendo extremadamente difícil. Mientras la naturaleza polar del agua, y su habilidad en la formación de enlaces de hidrógeno, no permiten el uso de esta última interacción para la construcción de supraestructuras,^[25] la coordinación a iones metálicos sí se ha mostrado extremadamente útil como estrategia de autoensamblaje en agua.

Sin embargo, el empleo de otras interacciones no covalentes, como las interacciones π - π , o el efecto hidrofóbico pueden ser explotados en el autoensamblaje supramolecular en agua. Las primeras surgen de la interacción entre superficies aromáticas, mientras que el efecto hidrofóbico surge de la exclusión de grupos o moléculas no polares del seno de una disolución polar, generalmente acuosa (**Figura 4**).^[6] Este tipo de interacciones juegan un papel muy importante tanto en sistemas biológicos como en la síntesis supramolecular abiótica, por ejemplo en la creación y mantenimiento de estructuras proteicas o de polinucleótidos, en la formación de bicapas fosfolipídicas en las membranas celulares, o en la asociación de moléculas orgánicas por parte de ciclofanos y ciclodextrinas en agua.

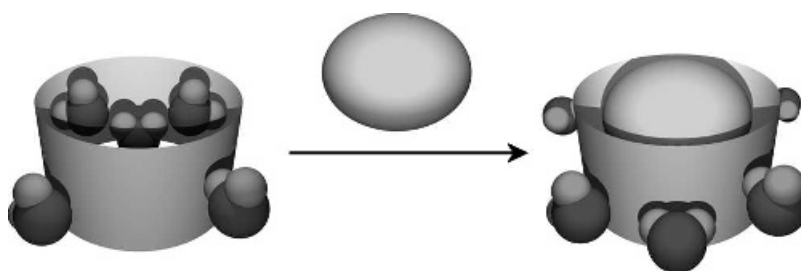
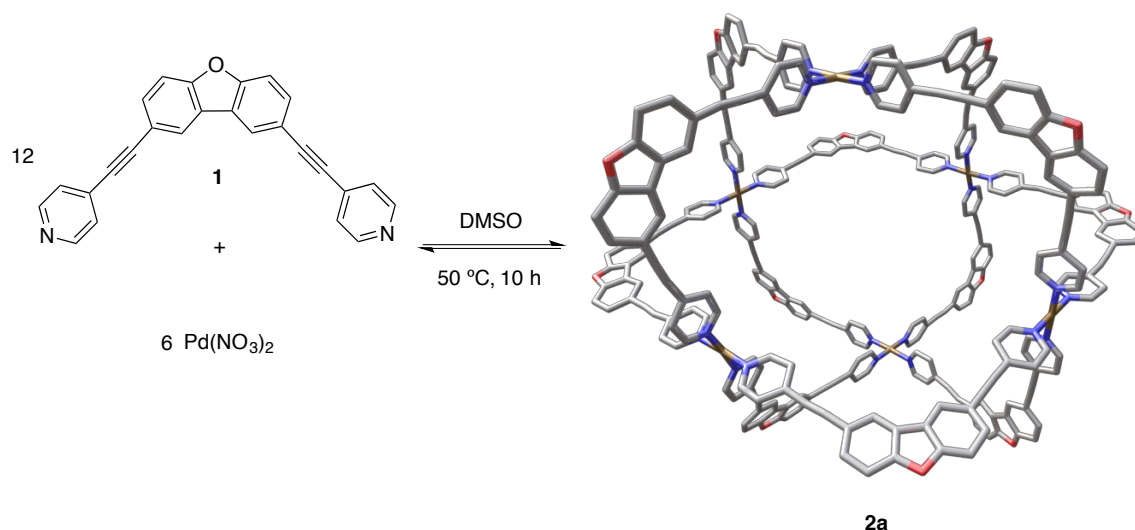


Figura 4. Efecto hidrofóbico. El sustrato reemplaza a las moléculas de agua en el interior de la cavidad.^[23]

1.4 Autoensamblaje supramolecular dirigido por la coordinación a centros metálicos

1.4.1 Aspectos generales

El autoensamblaje dirigido por centros metálicos ha sido una de las áreas más exploradas en Química Supramolecular en los últimos treinta años.^[26] En los años 80 se prepararon los primeros heliados dobles,^[27] y en la década siguiente el empleo de esta estrategia sintética dio lugar al nacimiento de la primera cápsula adamantanoide,^[28] de pequeñas redes moleculares^[29] o de los primeros complejos metalomacrocíclicos.^[30] A partir de entonces, el desarrollo del autoensamblaje supramolecular dirigido por metales, junto con el empleo de ligandos polidentados, ha permitido la preparación de supramoléculas con topologías inusuales y arquitecturas supramoleculares bien definidas en una, dos y tres dimensiones,^[31] tales como cápsulas,^[32] heliados circulares,^[33] cilindros^[34] e incluso nudos moleculares.^[35] Mientras que algunos de estos ejemplos han sido resultado de hallazgos fortuitos, en muchos otros casos resultan de un cuidadoso diseño,^[36] del entendimiento de cómo las propiedades geométricas de un ligando, combinadas con las preferencias estereoelectrónicas de un centro metálico específico, pueden dar lugar a una supramolécula de estructura deseada. A modo de ejemplo, en el *Esquema 1* se muestra cómo el autoensamblaje del ligando **1** con un centro metálico de Pd(II) da lugar a la supraestructura **2a**, con forma de cubo.^[37]



Esquema 1. Ejemplo de autoensamblaje supramolecular de una estructura con forma de cubo (**2a**).^[37]

En general, el uso de la química de la coordinación en la preparación de agregados supramoleculares presenta una serie de ventajas:

a) Los complejos de coordinación metálicos poseen números de coordinación variables y preferencia por diversas geometrías dependiendo del tamaño, carga y estructura electrónica del

cación metálico central. La direccionalidad de las interacciones de estos con ligandos orgánicos, permite el control de la geometría de la molécula resultante. Así, por ejemplo, el empleo de complejos planocuadrados u octaédricos como vértices en estructuras metalocíclicas, ofrece el acceso a ángulos de 90°, no disponibles en la química del carbono o de cualquier otro elemento ligero del bloque *p*.^[38]

b) Los enlaces metal-ligando son interacciones termodinámicamente fuertes, pero con diferentes grados de labilidad cinética. Los procesos de autoensamblaje supramolecular dirigidos por metales dan lugar a la obtención de los productos termodinámicos, sin embargo, no todos los enlaces metal-ligando presentan la misma labilidad cinética. El concepto cinético *lábil* se refiere a un compuesto que sufre reacciones de intercambio de ligandos rápidamente en disolución. Lo opuesto a *lábil* es *inerte*, también un concepto cinético, y hace referencia a aquellos compuestos que tienen una energía de activación alta para reaccionar. En complejos lábiles, el estado de transición se alcanza más rápido debido a la menor energía de activación.

c) La utilización del autoensamblaje supramolecular permite la obtención de estructuras de forma relativamente fácil y con rendimientos altos. Las condiciones de control termodinámico establecidas en su síntesis, permiten el acceso a arquitecturas de grandes dimensiones, muchas veces inaccesibles mediante síntesis covalente tradicional en múltiples etapas.

d) Las propiedades de las supramoléculas obtenidas son fácilmente modulables mediante la elección adecuada de los ligandos y de los centros metálicos, pudiendo ajustarse las características de la estructura final en términos de reactividad y propiedades físicas (magnetismo,^[39] actividad redox,^[40] luminiscencia,^[41] etc.).

1.4.2 Estrategias de diseño en el autoensamblaje supramolecular dirigido por centros metálicos

En el contexto del diseño racional de supraestructuras, las supramoléculas obtenidas mediante autoensamblaje dirigido por centros metálicos pueden describirse como poliedros metalorgánicos, puesto que, o bien los centros metálicos o los ligandos describen la forma de un poliedro. Estas estructuras pueden exhibir un comportamiento interesante como receptores moleculares, al presentar, en muchas ocasiones, cavidades internas susceptibles de encapsular sustratos en su interior.^[32] Su preparación se ha visto motivada por varias razones,^[42] y al tratarse de estructuras de alta simetría, son susceptibles de un diseño racional. Entre las diversas estrategias empleadas en la preparación de supramoléculas con estructura y propiedades a medida, pueden destacarse dos aproximaciones sintéticas principales: *enlace direccional* e *interacción de simetría*.^[31d, 43]

La estrategia del *enlace direccional*,^[43] utilizada inicialmente por Verkade,^[30d] elaborada más tarde por Fujita^[31c, 44] y sistematizada por Stang,^[31e, 45] implica dos requisitos básicos para la síntesis supramolecular: el uso de bloques de construcción estructuralmente rígidos, que permitan ángulos bien definidos entre los enlaces de coordinación formados, y el empleo de una relación

estequiométrica apropiada. Por lo general, los bloques de construcción usados como dadores son ligandos orgánicos con dos o más sitios de enlace en orientaciones angulares entre los 0 y los 180°. Los aceptores son centros metálicos con sitios de coordinación disponibles para la unión a los ligandos y con ángulos bien definidos entre dichos sitios. De esta forma, la relación estequiométrica entre dadores y aceptores, así como la simetría y el número de sitios de enlace en cada unidad precursora, condicionarán la forma de la entidad autoensamblada (**Figura 5**).

Si, por ejemplo, tenemos en cuenta que el cuadrado como forma geométrica posee cuatro esquinas que forman ángulos de 90° y cuatro lados de la misma longitud, sería posible construir una estructura supramolecular de este estilo a partir de cuatro componentes aceptores que actúen como esquinas del cuadrado, formando ángulos de 90°, y cuatro componentes lineales capaces de reconocerse y autoensamblarse generando una estructura cerrada con los componentes de las esquinas (**Figura 5**). Mientras que en la **Figura 5** se muestra cómo la utilización de dadores y aceptores ditópicos da lugar a estructuras metalocíclicas bidimensionales, en la **Figura 6** se puede apreciar cómo la introducción de aceptores tritópicos, en combinación con ligandos ditópicos, puede generar estructuras tridimensionales.

Por otra parte, y aunque conceptualmente muy similar a la aproximación del *enlace direccional*, la estrategia de *interacción de simetría* usa ligandos multipodales quelatantes con esqueletos rígidos, y metales de transición, o metales de los grupos principales libres de ligandos, fuertemente coordinantes. La fuerte afinidad del enlace y el modo de coordinación de los ligandos quelatantes, junto con la simetría inherente a los sitios de coordinación sobre el centro metálico, actúan como fuerza impulsora del proceso de autoensamblaje. Esta sofisticada estrategia ha sido ampliamente explotada por los grupos de Saalfrank,^[46] Lehn^[47] y Raymond^[48].

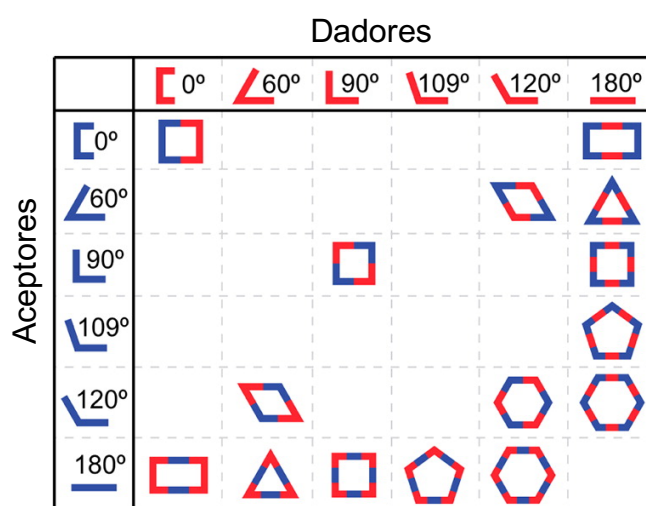


Figura 5. Construcción de estructuras poligonales y poliedros en 2D mediante la aproximación del *enlace direccional*.^[43]

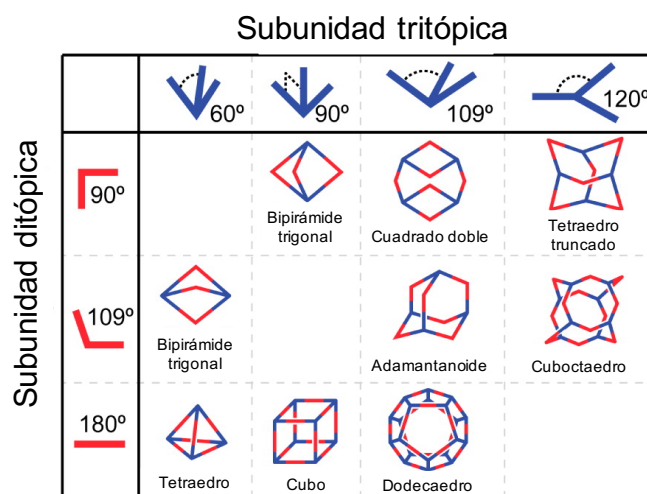


Figura 6. Construcción de estructuras en 3D formadas por la combinación de subunidades ditópicas y tritópicas mediante la aproximación del *enlace direccional*.^[43]

1.4.3 Autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd(II) y Pt(II)

La utilización de compuestos de coordinación derivados de Pd(II) y Pt(II) presenta una gran importancia dentro del autoensamblaje dirigido por centros metálicos, constituyendo además la piedra angular de la estrategia empleada dentro de la presente tesis doctoral. A continuación se pasarán a exponer las características más importantes de la química de la coordinación de estos metales, así como las ventajas de su utilización en los procesos de autoensamblaje supramolecular.

El estado de oxidación más estable del paladio y del platino es el +2, aunque el platino posee también un estado de oxidación +4 estable. En su estado de oxidación +2 presentan una configuración electrónica con ocho electrones en los orbitales *d* de valencia y se caracterizan por ser muy estables al aire y al agua. La geometría de coordinación preferida del Pd(II) y del Pt(II) es, casi invariablemente, la planocuadrada.

La teoría de orbitales moleculares, aplicada a compuestos de coordinación con geometría planocuadrada y cuatro ligandos, prevé un diagrama de energías con cuatro orbitales moleculares enlazantes ocupados, responsables de la estabilidad del complejo. Los siguientes orbitales moleculares con energía superior son tres orbitales no enlazantes y uno ligeramente antienlazante, todos ellos también ocupados. Por otra parte se aprecia la existencia de un orbital antienlazante desocupado, el b_{1g}^* , con una energía significativamente superior a la de los cuatro orbitales anteriores, de modo que la adición de un ligando mediante un ataque nucleófilo, requiere que algunos electrones de orbitales ocupados pasen a este último orbital, de energía superior, explicando que generalmente se necesite una alta energía de activación para la asociación de un ligando a complejos de este tipo, y en consecuencia, su carácter relativamente inerte. La diferencia de energía entre los orbitales ocupados y el primero desocupado aumenta significativamente al

descender en el grupo, justificando la mayor labilidad cinética para los complejos de Pd(II) comparado con los de Pt(II).

Los enlaces Pd-N (con ligandos de tipo piridínico), gracias a su labilidad cinética, permiten el autoensamblaje bajo control termodinámico a temperatura ambiente y, con ello, los característicos procesos de autocorrección para dar lugar a la especie termodinámicamente más estable. Dicha labilidad lleva consigo el inconveniente de que la especiación del sistema depende de la concentración, dificultando por tanto la caracterización estructural de las supramoléculas autoensambladas. A diferencia de estos, generalmente los enlaces Pt-N son cinéticamente inertes a temperatura ambiente, inercia que puede ser superada para alcanzar el control termodinámico bajo ciertas condiciones de reacción. El doble comportamiento de los complejos de Pt(II) es la base de la estrategia conocida como *molecular lock* (**Figura 7**),^[49] desarrollada por Fujita,^[50] la cual ha permitido la síntesis, aislamiento y caracterización de numerosas estructuras con complejos de Pt(II), y que pasaremos a discutir a continuación en detalle.

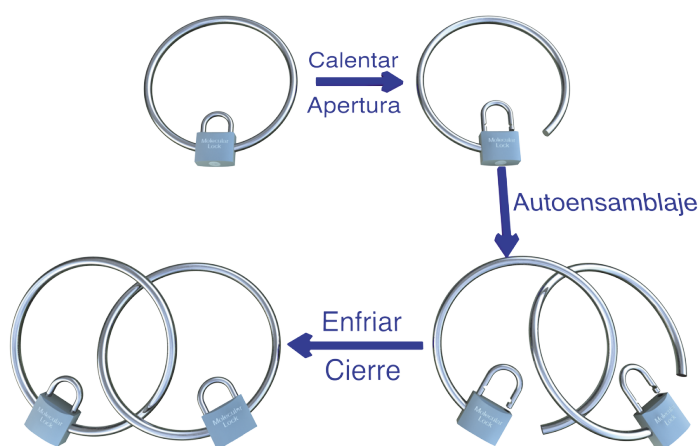
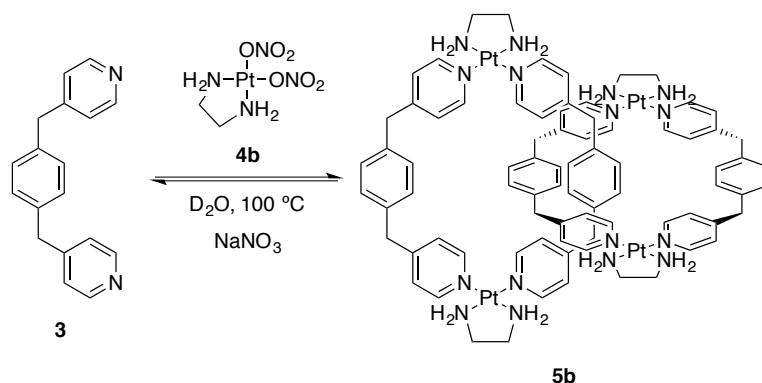


Figura 7. Representación de la estrategia *molecular lock* para el caso particular del uso de calor como estímulo para la labilización temporal del enlace Pt-N.^[49]

En general, los enlaces de coordinación metal-ligando cinéticamente inertes pueden convertirse en lábiles bajo la aplicación de ciertos estímulos externos, lo que se conoce como *labilización temporal*. Cuando los enlaces de coordinación inertes a temperatura ambiente son labilizados temporalmente, las estructuras deseadas pueden ser autoensambladas en dichas condiciones, bajo control termodinámico, a partir de sus componentes. Dejando de aplicar dicho estímulo, el enlace metal-ligando vuelve a hacerse inerte cinéticamente, de modo que la estructura ensamblada permanece a pesar de la cancelación del estímulo.

Haciendo uso de este concepto de labilización temporal, Fujita y col. explotaron por primera vez el potencial carácter dual del enlace de coordinación Pt-N(piridina) en el autoensamblaje del

ligando **3** con el complejo de Pt(II) **4b** para la obtención del [2]catenano **5b**, (*Esquema 2*).^[49] Aquí, el enlace Pt-N(piridina), cinéticamente inerte a temperatura ambiente, se convierte en lábil mediante activación nucleófila, calentando y en presencia de NaNO₃, alcanzando condiciones de control termodinámico y permitiendo el autoensamblaje de la especie termodinámica. Tras enfriar y eliminar la sal, el enlace metal-ligando vuelve a hacerse inerte, de modo que la estructura, autoensamblada bajo control termodinámico, permanece a pesar de la cancelación del estímulo. Sin embargo, estos procesos térmicos asistidos por sales siguen necesitando tiempos de reacción largos y temperaturas altas para que se produzca el proceso de autoensamblaje y, además, generalmente es necesario un proceso de purificación posterior para la eliminación de la sal.



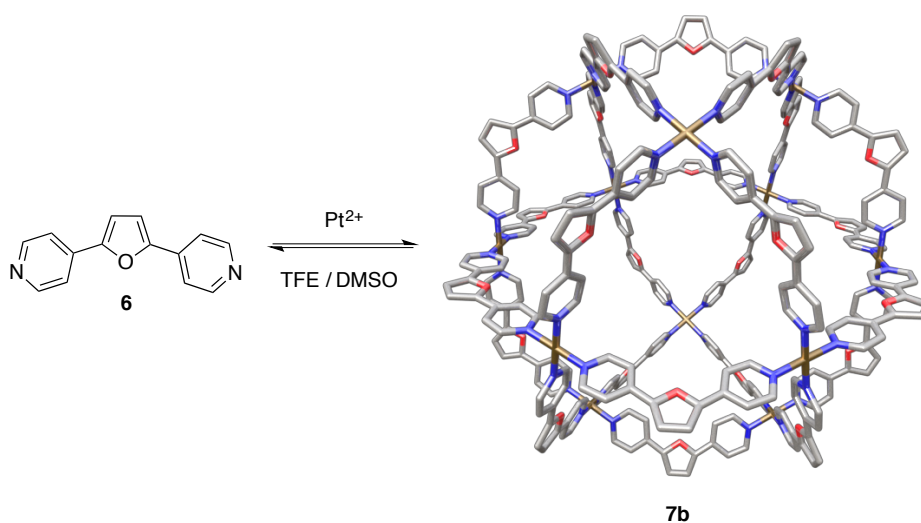
Esquema 2. Aplicación de la estrategia *molecular lock* para la formación de un [2]catenano (**5b**) mediante labilización temporal del enlace N-Pt(II).^[49]

Si bien existen otros métodos descritos para la labilización temporal de enlaces de coordinación cinéticamente inertes Pt-N, como se verá, estos métodos no son de aplicabilidad general. Así, Otera y col. reportaron la síntesis de una serie de metalociclos, cápsulas y helicatos de Pt(II) mediante molienda a temperatura ambiente.^[51] Aunque el método permitió la síntesis de estas supramoléculas en tiempos de reacción cortos, su utilidad es limitada al haberse mostrado poco efectivo en muchos otros casos.

En el año 2007, Fujita y col. describieron la obtención de catenanos mediante irradiación con luz ultravioleta como estímulo para la labilización temporal de enlaces Pt-N.^[52] Sin embargo, este proceso de autoensamblaje inducido fotoquímicamente tampoco es un método general, ya que cuando la piridina coordinada al centro metálico está conjugada con otros anillos aromáticos, la irradiación UV no da como resultado productos discretos.^[53] Además, se requieren aparatos poco convencionales para la irradiación, lo que limita su uso práctico.

Poco tiempo después, el mismo grupo publicaba otro método para la labilización temporal de enlaces Pt-N usando 2,2,2-trifluoroetanol (TFE), un buen dador de enlace de hidrógeno, que permite estabilizar ligandos piridínicos sin coordinar por medio de interacciones de este tipo. La utilización de dicho método, haciendo uso del ligando **6** e iones de Pt(II), resultó en la síntesis de

la nanoesfera **7b**, de tipo $M_{12}L_{24}$ (*Esquema 3*),^[54] y a diferencia de los métodos anteriores, permite la obtención de estructuras con un mayor número de subunidades.



Esquema 3. Autoensamblaje de una nanoesfera (**7b**) usando un disolvente dador de enlace de hidrógeno, el trifluoroetanol (TFE).^[54]

1.5 Supraestructuras autoensambladas mediante la coordinación a centros metálicos de Pd(II) y Pt(II)

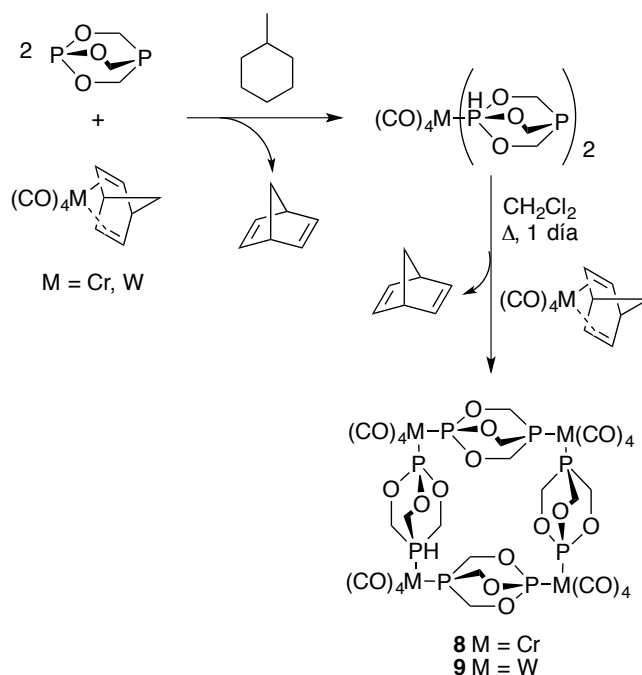
Como se ha comentado, el tema central de la presente tesis consiste en la utilización del autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd(II) y Pt(II) en la generación de nuevas estructuras supramoleculares. Dentro de este contexto, a continuación se pasarán a presentar algunos ejemplos significativos de supraestructuras autoensambladas mediante coordinación a centros metálicos, prestando especial atención a aquellas obtenidas mediante la utilización de metales del grupo 10.

1.5.1 Ejemplos de metalociclos y metalocajas autoensamblados con complejos de Pd(II) y Pt(II)

Si, como hemos mencionado, el estudio de compuestos macrocíclicos ha contribuido enormemente al desarrollo inicial de la Química Supramolecular,^[55] el desarrollo posterior de la disciplina se debe en gran parte al empleo de la química de la coordinación. Esta estrategia permite trabajar bajo condiciones de control termodinámico, lo que ha promovido el autoensamblaje de estructuras bien definidas en dos y tres dimensiones, entre ellas numerosas estructuras metalocíclicas, pero también hélices^[26b, 27, 33b, 56] o mallas moleculares,^[57] además de muchas otras.^[29, 58]

Los metalociclos y metalocajas resultan particularmente interesantes al generarse, en la mayoría de los casos, cavidades de dimensiones adecuadas para la complejación de sustratos de

interés. Aunque ya en la década de los 70 comenzaron a aparecer las primeras síntesis de anillos quelato,^[59] no fue hasta 1983 cuando Verkade y col. publicaban la formación inesperada de los que se consideran los primeros metalociclos. La reacción de los complejos de *cis*-[M(CO)₄(norbornadieno)] (M = Cr o W), con un ligando fosfina ditópico, generaba un complejo mononuclear, cuya posterior coordinación a un segundo átomo de fósforo resultaba en la formación de los respectivos cuadrados moleculares **8** y **9** (*Esquema 4*).^[30d]



Esquema 4. Preparación de los primeros metalociclos (**8** y **9**) por Verkade y col. en 1983.^[30d]

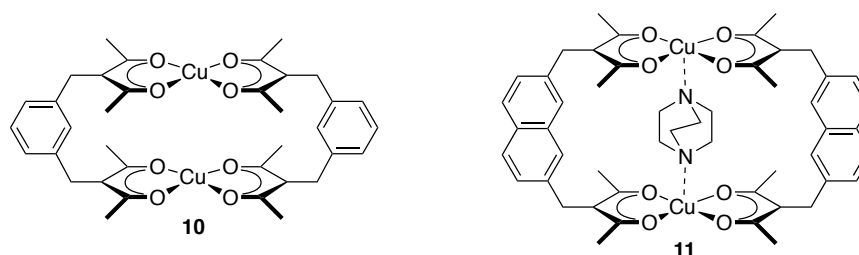


Figura 8. Metalociclos preparados por Maverick y col. Mientras el metalociclo **10** no muestra capacidad para actuar como receptor, el derivado de naftaleno **11** constituye el primer ejemplo conocido de receptor metalomacrocíclico capaz de complejar, por ejemplo, una molécula de DABCO.^[30b]

Un año más tarde, el grupo de Maverick preparaba otro macrociclo rígido conteniendo un metal en su estructura (*Figura 8*).^[30c] Este metalomacrociclo (**10**) consistía en un complejo dinuclear cofacial de Cu(II) y un ligando basado en una bis(β-dicetona) actuando como puente entre los dos centros metálicos. Poco tiempo después, un macrociclo de estructura similar al anterior constituía el primer ejemplo de receptor metalocíclico (**11**). Esta nueva supramolécula se

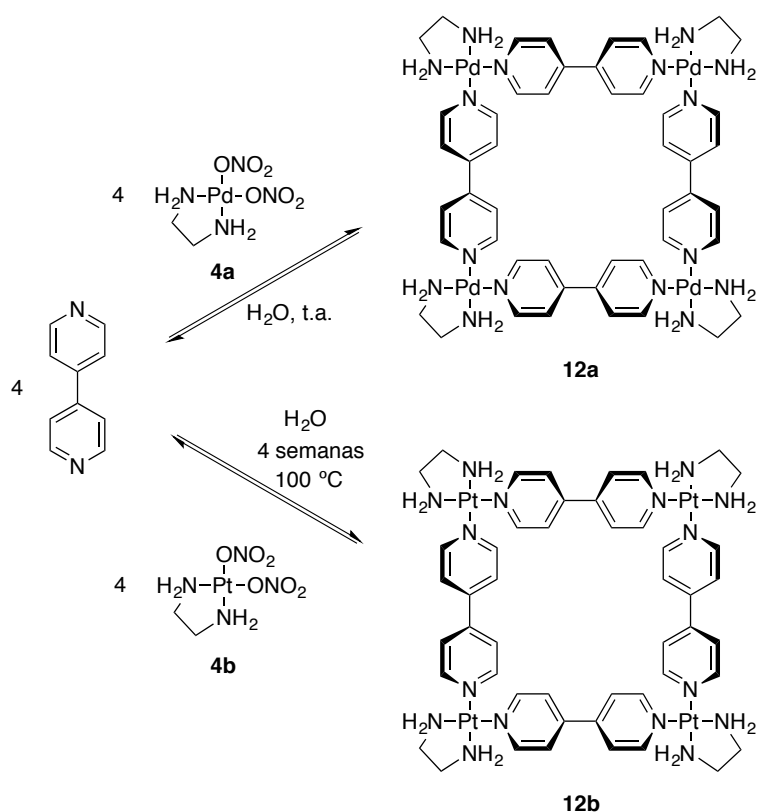
diferenciaba de su antecesora en que poseía un ligando puente de mayor longitud, lo cual lo convertía en un excelente receptor de bases de Lewis como piridina, piracina, quinuclidina y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), esta última con una constante de unión al metalociclo en cloroformo de 220 M^{-1} , e interaccionando con el receptor mediante dos puntos de unión ácido-base, tal como reveló la estructura cristalina.^[30b]

A partir de entonces se ha preparado una gran variedad de metalociclos de diversos tamaños y geometrías^[33b, 45a, 60] que van desde romboides dinucleares, pasando por triángulos, cuadrados, rectángulos, pentágonos, hexágonos e incluso octágonos moleculares, usando una amplia variedad de metales. A pesar de ser más escasos en la literatura, también se ha descrito la preparación de octaedros,^[61] dodecaedros^[62] o cuboctaedros.^[63] En particular, el empleo de metales de transición en la química de coordinación ha permitido la creación de nanocajas, nanocápsulas o poliedros, no accesibles mediante la química del carbono tradicional. Así, por ejemplo, destacan los trabajos de Fujita o Stang con Pd(II) y Pt(II), de Jeong con Os(II),^[64] de Hupp con Re(II)^[40a-c, 65] o de Puddephat con Au(I).^[66]

De entre toda la diversidad geométrica que hoy encontramos cuando nos referimos a metalociclos, los cuadrados moleculares, a pesar de su sencillez, constituyen unos de los miembros más interesantes de esta amplia familia de supramoléculas.^[67] Debido a que los complejos de coordinación de metales de transición con al menos dos posiciones de coordinación *cis* disponibles, ofrecen ángulos de aproximadamente 90° , casi cualquier metal de geometría planocuadrada, trigonal bipyramidal u octaédrica está predeterminado hacia la formación de cuadrados moleculares, actuando como esquinas de los mismos. En este contexto, a pesar de que han sido intensamente explotados, los metales de transición del grupo 10, en especial Pd y Pt, siguen siendo sin duda alguna los preferidos para formar este tipo de estructuras, gracias a sus geometrías de coordinación planocuadradas^[68] y a las características detalladas en el **apartado 1.4.3**. El bloqueo de dos posiciones de coordinación adyacentes con bisfosfanos o bisaminas, como ligandos quelatantes, deja otras dos posiciones en *cis* que, si coordinan ligandos débiles (como nitratos o triflatos) pueden ser fácilmente desplazados por ligandos electrónicamente ricos, como por ejemplo aquellos de tipo piridínico, cuyo dador es un átomo de nitrógeno.^[69] En particular, aquellos ligandos estructuralmente relacionados con la 4,4'-bipiridina se han usado profusamente, aprovechando la orientación lineal de sus dos átomos dadores.^[70] Debido al uso de ligandos neutros o catiónicos con iones metálicos oxidados, la mayoría de los metalociclos y metalocajas autoensamblados se caracterizan por poseer un número de cargas alto, lo cual tiene un profundo impacto tanto en la solubilidad de las entidades resultantes como en su potencial para actuar como receptores por medio de interacciones electrostáticas.

En 1990, Fujita y col. publicaban la formación del cuadrado tetranuclear **12a**, el cual constituía el primer ejemplo de metalociclo autoensamblado haciendo uso de un ión metálico de Pd(II) (**Esquema 5**). Aquí, el complejo de Pd(II) usado (**4a**), que presenta dos posiciones de

coordinación *cis* bloqueadas por un ligando bidentado inerte (etilendiamina), y otras dos posiciones en *cis* ocupadas por ligandos lábiles fácilmente desplazables, que permiten la coordinación de 4,4'-bipiridina, actúa como puente de unión entre diferentes centros metálicos.^[30a] La combinación del metal, con ángulos de coordinación de 90°, junto con un ligando lineal, con dos átomos dadores a 180° uno respecto al otro, proporciona una entidad supramolecular con forma de cuadrado. El autoensamblaje tiene lugar sin la disociación del ligando quelato, sin embargo, los ligandos monodentados se disocian rápidamente dando lugar a **12a** bajo condiciones de equilibrio termodinámico. La estructura cristalina de **12a** mostró la formación de un cuadrado casi perfecto con una disposición cofacial de todos los núcleos de piridina.^[71] La separación interplanar entre las superficies en el interior de la cavidad es de aproximadamente 8 Å, la cual se ajusta al diámetro de la cavidad de la β -ciclodextrina.



Esquema 5. Metalociclos cuadrados **12a** y **12b** obtenidos mediante autoensamblaje supramolecular de 4,4'-bipiridina y los complejos de Pd(II) y Pt(II), **4a** y **4b**, respectivamente.^[30a, 72]

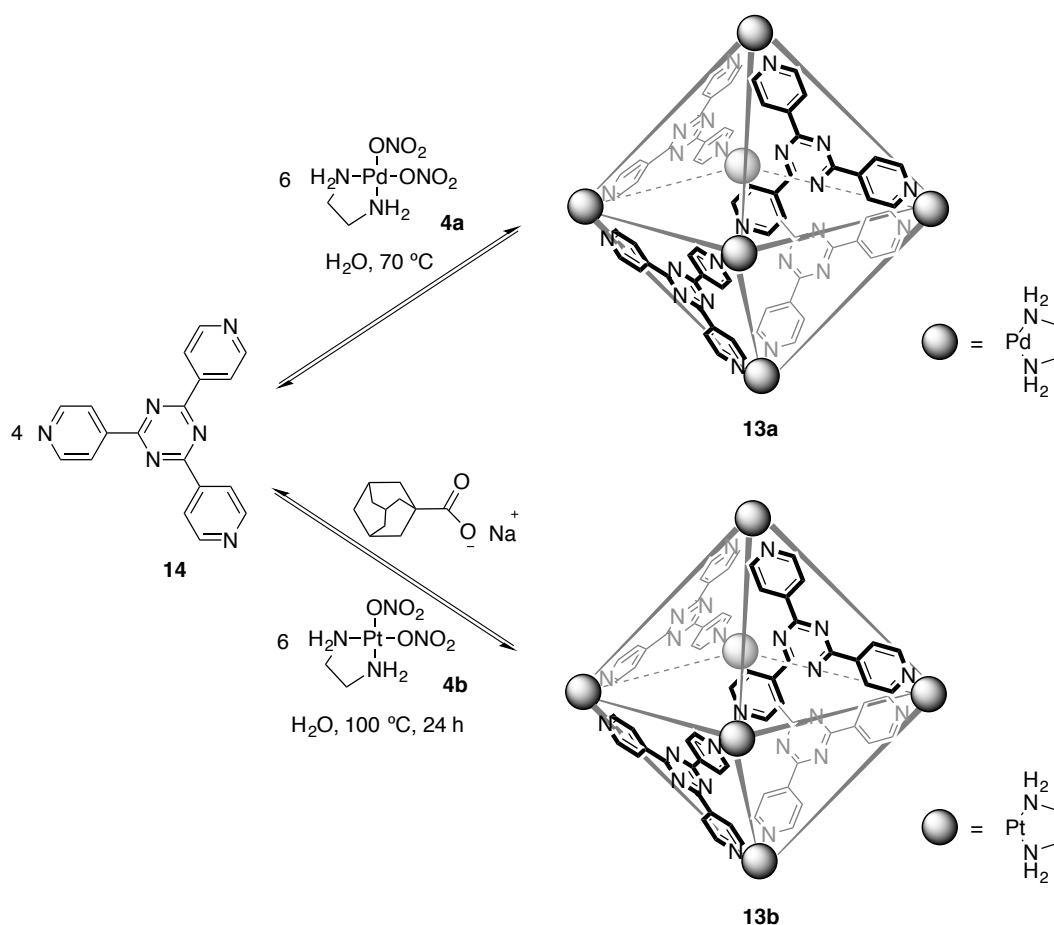
El autoensamblaje del metalociclo análogo de Pt(II) **12b**,^[72] usando el complejo de Pt(II) **4b**, se produce mucho más lentamente debido a la ya comentada inercia cinética del enlace Pt-N. Inicialmente se forma una mezcla de oligómeros que, gradualmente, da paso al cuadrado molecular, especie termodinámicamente más estable. Así, **12b** se obtiene como única especie tras calentar durante cuatro semanas a 100 °C (**Esquema 5**).

En una extensión de su seminal trabajo, Fujita y col. observaron que, variando el tamaño del ligando usado en el autoensamblaje de **12a**, mediante el uso de espaciadores como acetileno, etileno o *p*-fenileno, se generaban ligandos con estructuras menos rígidas^[73] que, tras ser autoensamblados con los complejos metálicos, resultaban en muchos casos en los respectivos equilibrios entre los cuadrados y los triángulos moleculares. Además, la formación preferencial de un metalociclo sobre el otro podía lograrse modificando las condiciones del equilibrio o mediante efecto plantilla.^[74] Mientras que entálpicamente está más favorecido el cuadrado frente al triángulo, los factores entrópicos favorecen el ciclo de tres miembros, al tratarse de la entidad con el menor número de componentes.

Poco tiempo después de la obtención del metalociclo **12a**, el grupo del profesor Stang extendió el uso de los complejos de Pd(II) y Pt(II) a medios orgánicos mediante el uso de ligandos quelatantes derivados de fosfinas. El empleo de triflatos como ligandos lábiles produjo el autoensamblaje de los metalociclos análogos a los anteriormente descritos, siendo en este caso solubles en disolventes orgánicos como diclorometano, nitrometano, etanol o acetona.^[75] A partir de entonces, Stang y col. han desarrollado una magnífica química alrededor del uso de complejos de Pd(II) y Pt(II) con bisfosfinas como ligandos quelatantes en medios orgánicos, resultando en la creación de muy diversas estructuras.^[62b, 63b, 76]

Como se ha explicado en el **apartado 1.4.2**, la implementación de la utilización de ligandos tridentados dentro de la estrategia de *enlace direccional* abre las puertas para la preparación de estructuras tridimensionales. Siguiendo esta aproximación, en 1995 Fujita y col. obtenían el compuesto **13a**, aproximadamente esférico y con forma de tetraedro truncado, el cual fue definido por los autores como una caja octaédrica en la que faltan la mitad de las caras. Esta caja posee una cavidad extraordinariamente grande, con un diámetro aproximado de 11 Å.^[77] En su síntesis, cuando el ligando tridentado 2,4,6-tri(4-piridil)-1,3,5-triazina (**14**) es complejoado con el ión metálico **4a**, cuatro ligandos y seis metales se autoensamblan de manera cuantitativa formando un complejo M₆L₄, altamente simétrico (**Esquema 6**). Asimismo, la sustitución del ligando quelato en el ión metálico resulta en las cajas análogas con algunas propiedades alteradas.^[78]

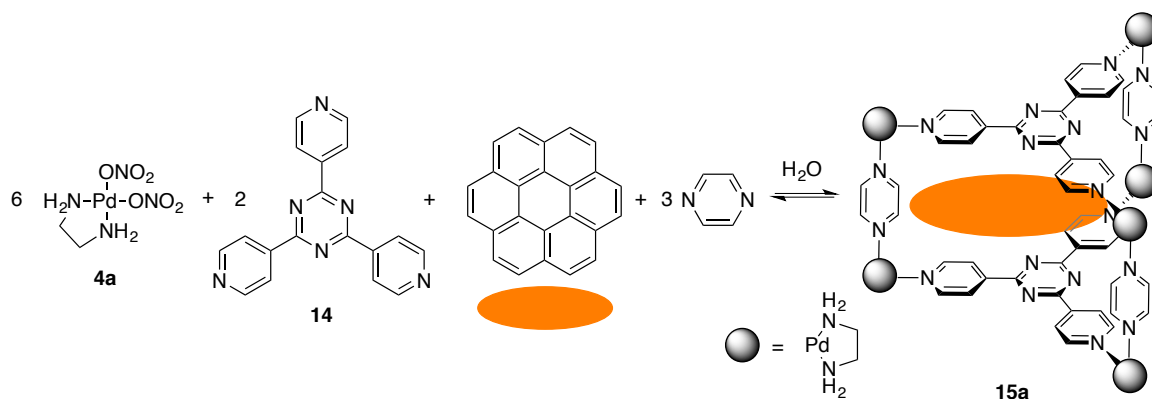
A pesar de que la metalocaja **13a** es el producto de control termodinámico, la estructura no es lo suficientemente estable como para mantenerse en condiciones ácidas, básicas o nucleofílicas. En contraste, su homólogo de Pt(II) **13b**^[79] sí lo es, no descomponiendo en presencia de ácido (HNO₃), base (K₂CO₃) o nucleófilos (NEt₃), debido a la inercia cinética del enlace de coordinación Pt-N. La metalocaja **13b** se obtuvo mediante calentamiento a 100 °C durante 24 horas, de una disolución acuosa formada por **14** y **4b**, en presencia de adamantato sódico, que actúa como plantilla y se elimina posteriormente del interior de la cavidad formada.



Esquema 6. Metalocajas **13a** y **13b** preparadas mediante autoensamblaje dirigido por la coordinación del ligando **14** a los complejos **4a** y **4b**.^[77, 79]

De manera análoga, el empleo de **4a** junto con el ligando **14** y un ligando bidentado que actúa como pilar, en este caso pirazina, lleva a la formación del prisma trigonal **15a**,^[50b] cuya solubilidad en agua es consecuencia de la carga de los iones metálicos (*Esquema 7*). Si bien en esta estrategia de autoensamblaje multicomponente existe la posibilidad de ensamblaje de otras estructuras más pequeñas (tetraedros o cuadrados resultantes de la combinación de los ligandos con los complejos metálicos), el empleo de sustratos aromáticos grandes (como el coroneno) ejerce un efecto plantilla, dirigiendo la formación selectiva del prisma trigonal. Además, dichas plantillas presentan la ventaja de que pueden ser eliminadas después del ensamblaje mediante una simple extracción con un disolvente orgánico.

Haciendo buen uso de la eficiencia del efecto plantilla, de la geometría *cis* de los centros de Pd(II) y Pt(II) (que previene la formación de estructuras infinitas), y de una adecuada elección de ligandos, Fujita y col. han conseguido el autoensamblaje de una gran variedad de nanoestructuras discretas entre las que, además de las expuestas aquí, se pueden destacar entre otras, la formación de cubos o esferas moleculares.^[32b, 37, 80]



Esquema 7. Autoensamblaje multicomponente del prisma trigonal **15a** a partir del ligando **14** y el complejo de Pd(II) **4a** usando pirazina como ligando puente y coroneno como plantilla.^[50b]

1.5.2 Moléculas mecánicamente entrelazadas con complejos de Pd(II) y Pt(II)

Pseudorotaxanos, rotaxanos, catenanos y nudos, también conocidos como *MIMs* (del inglés, *mechanically interlocked molecules*), son entidades formadas por moléculas mecánicamente entrelazadas y que son ampliamente estudiadas en Química Supramolecular. Desde hace ya unas décadas, estas entidades han atraído la atención de la comunidad científica debido a su inusual topología.^[81] Durante bastante tiempo, el acceso a estas especies solo podía ser logrado mediante tediosas síntesis estadísticas o multietapa y, en el mejor de los casos, se llegaba a la obtención del compuesto deseado con muy bajos rendimientos.^[82] Tantos esfuerzos en la preparación de estas supramoléculas no han venido solo motivados por la belleza intrínseca de dichas entidades, sino además por el potencial que estas presentan en la construcción de maquinaria molecular, nanomateriales y aplicaciones nanotecnológicas.^[83]

Un *[n]*catenano es una entidad química formada por *n* anillos entrelazados de manera mecánica, pero en ningún caso unidos químicamente (**Figura 9**). Otro tipo de arquitectura supramolecular son los *pseudorotaxanos* y *rotaxanos*, estructuras formadas por un componente lineal y otro cíclico entrelazados también mecánicamente (**Figura 9**). Mientras que en los rotaxanos el desensamblaje está impedido por la presencia en los extremos del componente lineal de unas subunidades conocidas como *stoppers*, los pseudorotaxanos no presentan dichas subunidades, pudiendo producirse el desenhebramiento del *MIM*. Por último, otro grupo importante de moléculas entrelazadas mecánicamente lo constituyen los *nudos moleculares*, análogos a los nudos macroscópicos, y definidos matemáticamente como curvas cerradas sin intersecciones embebidas en un espacio tridimensional. Aquí, se define un *enlace* como un nudo formado por al menos dos componentes cerrados entrecruzados. De este modo, un *[2]*catenano es considerado el enlace más sencillo y es la topología de la que hay descritos más ejemplos moleculares. Los *enlaces* se caracterizan por el número de componentes que lo forman y el número de cruces entre ellos.

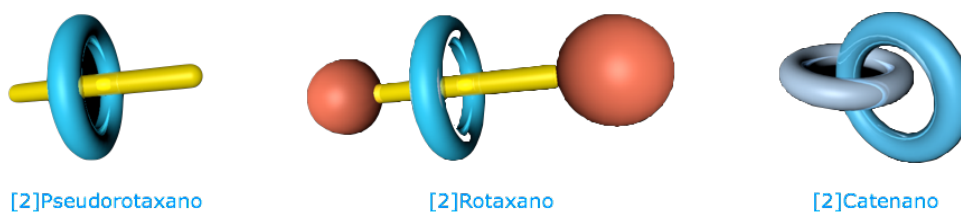
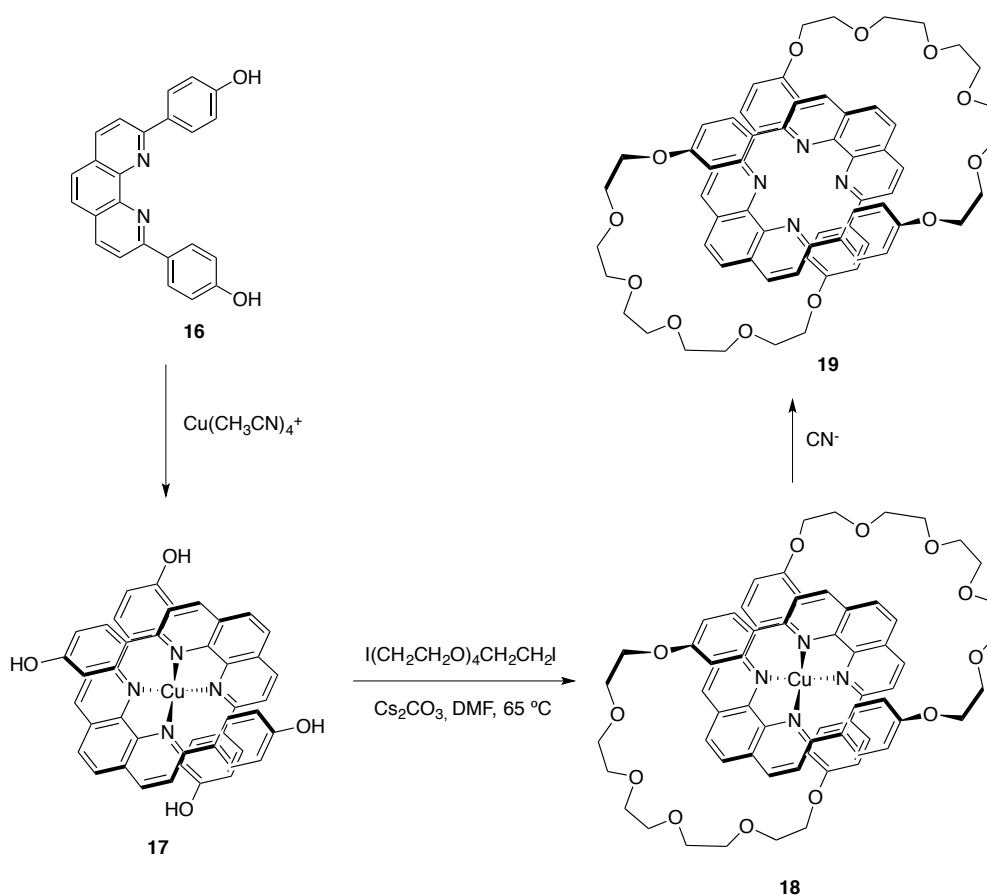


Figura 9. Representación esquemática de un pseudorotaxano, un rotaxano y un catenano.

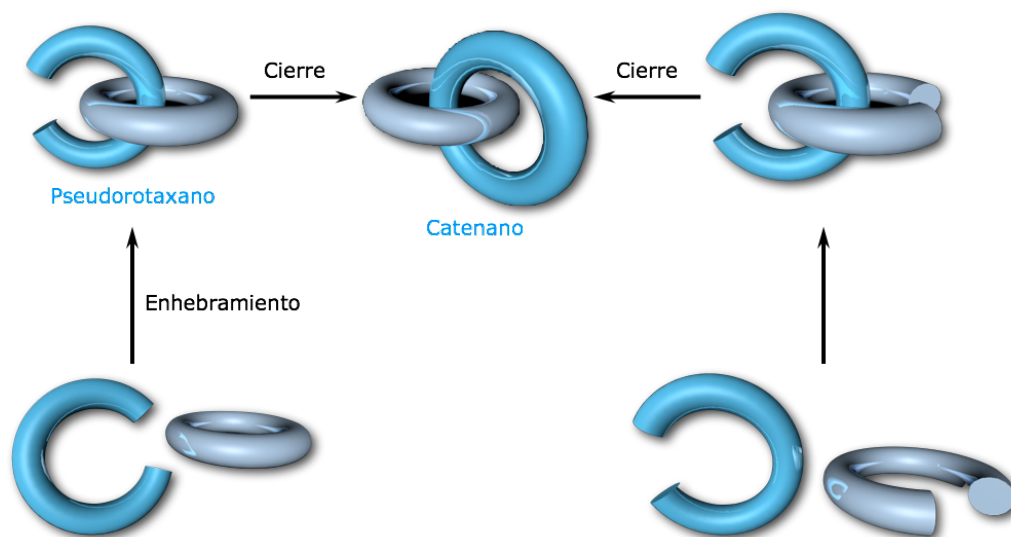
Desde un punto de vista histórico, el químico francés Jean-Pierre Sauvage fue, en el año 1983, el primero en obtener con alto rendimiento un [2]catenano mediante autoensamblaje dirigido por centros metálicos, usando para ello un catión de Cu(I) como plantilla (**Esquema 8**).^[84] La aproximación de Sauvage se basa en la coordinación tetraédrica de dos ligandos derivados de 1,10-fenantrolina (**16**) en torno a un ión de Cu(I) para generar la supramolécula **17**. La coordinación al ión metálico central predispone a los ligandos en la orientación espacial adecuada, produciéndose a continuación la macrociclación entre los dos extremos de cada ligando. La posterior eliminación del metal de **18** permite obtener el catenano **19**, de naturaleza puramente orgánica.^[85]



Esquema 8. Autoensamblaje del primer [2]catenano (**19**) mediante síntesis dirigida por la coordinación a un metal.^[84b]

La síntesis de metalocatenanos, dirigida por iones de Cu(I),^[86] abrió las puertas de una nueva era en donde las moléculas mecánicamente entrelazadas podían ser sintetizadas con altos rendimientos,^[31a, 87] comenzando a aparecer a partir de entonces numerosos ejemplos de síntesis de catenanos,^[88] rotaxanos e incluso nudos moleculares.

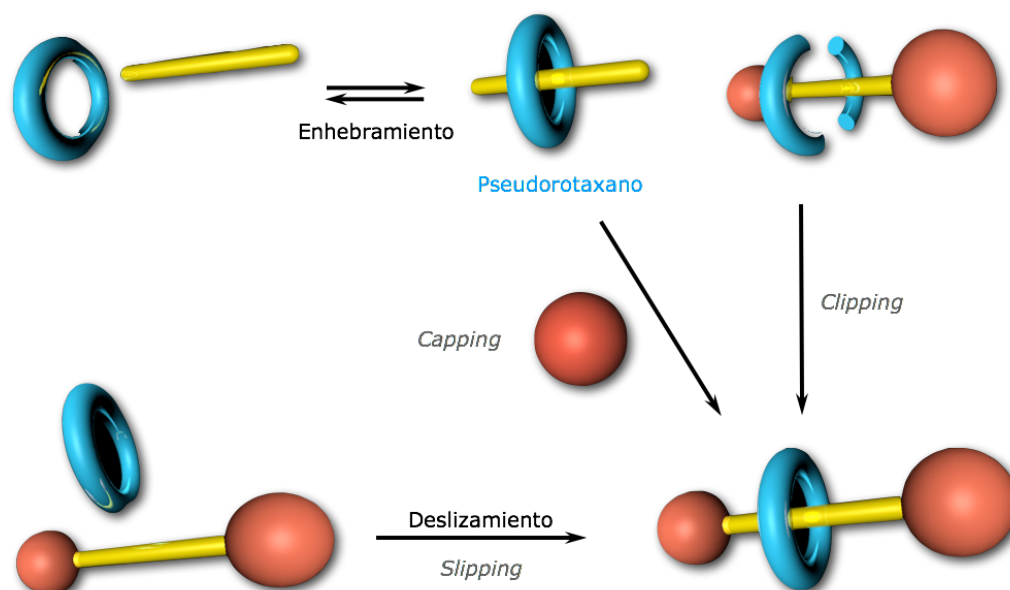
Esencialmente existen dos estrategias para la síntesis de catenanos, las cuales, aún siendo diferentes, comparten la preorganización previa de los fragmentos mediante interacciones no covalentes antes del proceso de ciclación. En una de ellas los fragmentos lineales se coordinan al ión metálico central y, a continuación, tiene lugar la ciclación de cada uno de los fragmentos, conociéndose este último proceso como cierre. En la otra estrategia, un fragmento lineal se inserta a través del orificio de otro fragmento cerrado (enhebramiento), dando lugar a una estructura de pseudorotaxano que tras la ciclación del fragmento lineal genera el catenano (**Esquema 9**).^[87e, 87f]



Esquema 9. Estrategias sintéticas para la obtención de catenanos.

En cuanto a los métodos más populares para la obtención de rotaxanos destacan los siguientes:

- El método de *capping*, que supone la formación de un pseudorotaxano y posterior captura covalente mediante la unión de dos *stoppers* en los extremos del fragmento lineal.
- El método de *clipping*, que supone la ciclación de un ligando, situado alrededor de la plantilla del componente lineal, y que ya dispone de *stoppers* en sus extremos.
- El método de *slipping*, en donde el macrociclo preformado se inserta a través del fragmento lineal conteniendo ya los *stoppers*, lo cual es posible solo mediante un proceso termodinámicamente favorable (**Esquema 10**).^[89]



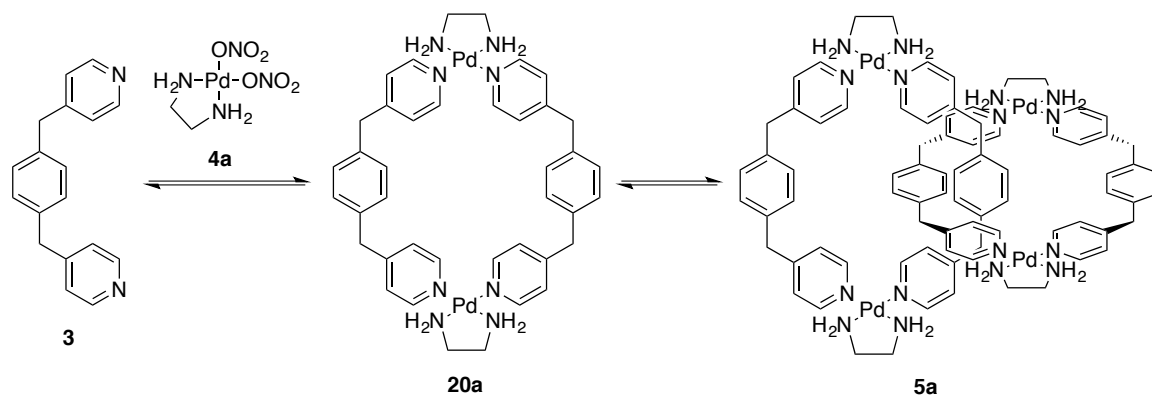
Esquema 10. Estrategias sintéticas para la obtención de rotaxanos.

En ocasiones, el metal es usado solo por la química de la coordinación que ofrece, disponiendo a los fragmentos de tal manera que las reacciones posteriores generen los productos entrelazados. Sin embargo, en otras ocasiones el metal es además una parte integral de alguno de los fragmentos que constituirán la entidad final entrelazada, o puede incluso desempeñar un papel activo en el proceso, no solo organizando a los fragmentos sino además promoviendo activamente reacciones que capturan covalentemente estas estructuras entrelazadas.^[31a, 90]

La incorporación de iones metálicos en catenanos, rotaxanos y otras topologías más complejas, como partes integrales de al menos uno de los componentes, es decir, formando parte del propio esqueleto de la entidad final, resulta potencialmente muy provechoso ya que permite la combinación de las propiedades catalíticas, electroquímicas o magnéticas de los metales con el comportamiento dinámico característico de las *MIMs*.

Así, por ejemplo, y centrándonos en supramoléculas ensambladas en torno a metales del grupo 10, la coordinación del ligando **3** al complejo de Pd(II) **4a** resulta en el autoensamblaje del metalociclo **20a**, que a concentraciones de los componentes de partida superiores a 50 mM da lugar a la formación cuantitativa y espontánea del [2]catenano **5a** (**Esquema 11**). Como consecuencia de la labilidad del enlace Pd-N(piridina), Fujita y col. decidieron apodar esta estrategia como “*magic ring*”.^[91] En este caso el metal forma parte activa del esqueleto del catenano, y actúa como elemento de cierre de los anillos, de modo que su eliminación llevaría a la destrucción de la estructura final. Cabe destacar que, en este ejemplo, el catenano se encuentra en equilibrio con el metalociclo, siendo posible desplazar el equilibrio hacia la especie deseada variando las condiciones del medio o la concentración de las especies. Así, un aumento en la

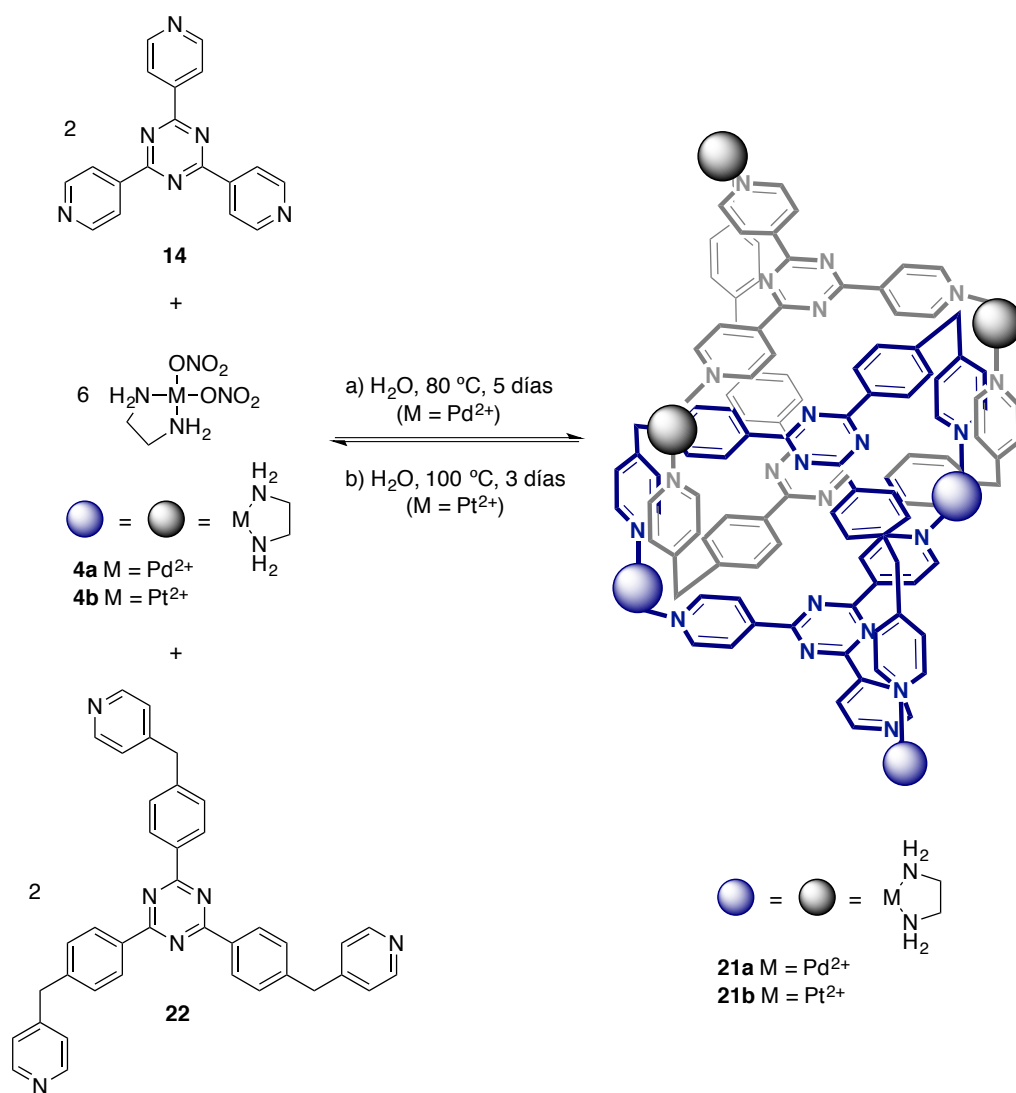
concentración de los componentes de partida favorece la formación del catenano, mientras que medios más apolares desplazan el equilibrio hacia la formación del metalociclo. El efecto del medio sobre la posición del equilibrio se justifica por la diferente fortaleza de las interacciones hidrofóbicas que se establecen. Al aumentar la polaridad del medio, por ejemplo mediante la adición de sal, estas interacciones se hacen mucho más intensas, lo que provoca un aumento de la tendencia de los anillos fenilénicos (la parte más hidrofóbica del ciclo), a introducirse en la cavidad hidrofóbica interna de otro ciclo, y como resultado la formación del catenano. Como ya se ha comentado, la estrategia *molecular lock* desarrollada por Fujita y col. para la labilización temporal de enlaces de coordinación Pt-N(piridina) ha permitido el autoensamblaje del catenano de Pt(II) análogo al anterior.^[49]



Esquema 11. Representación del equilibrio entre el metalociclo **20a** y el [2]catenano **5a**, resultado del autoensamblaje del ligando **3** con centros metálicos de Pd(II) **4a**.^[91]

Haciendo uso de los enlaces de coordinación entre ligandos derivados de piridina y complejos de Pd(II) y Pt(II), junto con los efectos hidrofóbicos que promueven la formación de las estructuras entrelazadas frente a los metalociclos, Fujita y col. han obtenido, además de los catenanos ya descritos, otras arquitecturas entrelazadas muy interesantes,^[50a, 92] entre ellas la que se muestra en el **Esquema 12**, que consiste en dos cajas triplemente entrelazadas (**21a** y **21b**, de Pd y Pt respectivamente), consecuencia del autoensamblaje de los ligandos **22** y **14** con los complejos **4a** y **4b**.^[92b]

La coordinación a iones metálicos de Pd(II) también ha sido empleada para el cierre de catenanos ensamblados de manera tradicional en torno a plantillas metálicas.^[93] Así por ejemplo, los grupos de Sauvage y Fujita unieron esfuerzos para la síntesis del [2]catenano heterobimetálico **23a**, en donde se ha utilizado la coordinación de iones Pd(II) para el cierre, mediante la estrategia de *clipping*, de ligandos dipuestos en torno a centros de Cu(I) (**Figura 10**).^[92a, 94]



Esquema 12. Autoensamblaje espontáneo de cajas triplemente entrelazadas (**21a** y **21b**) mediante coordinación a centros metálicos y fuerzas hidrofóbicas.^[92b]

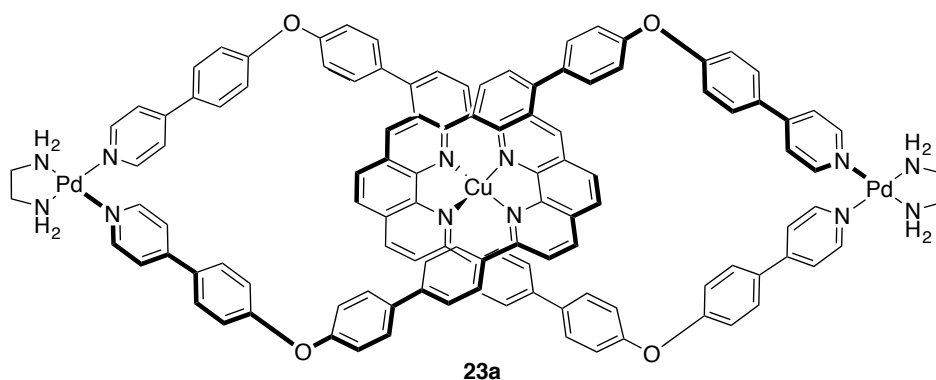
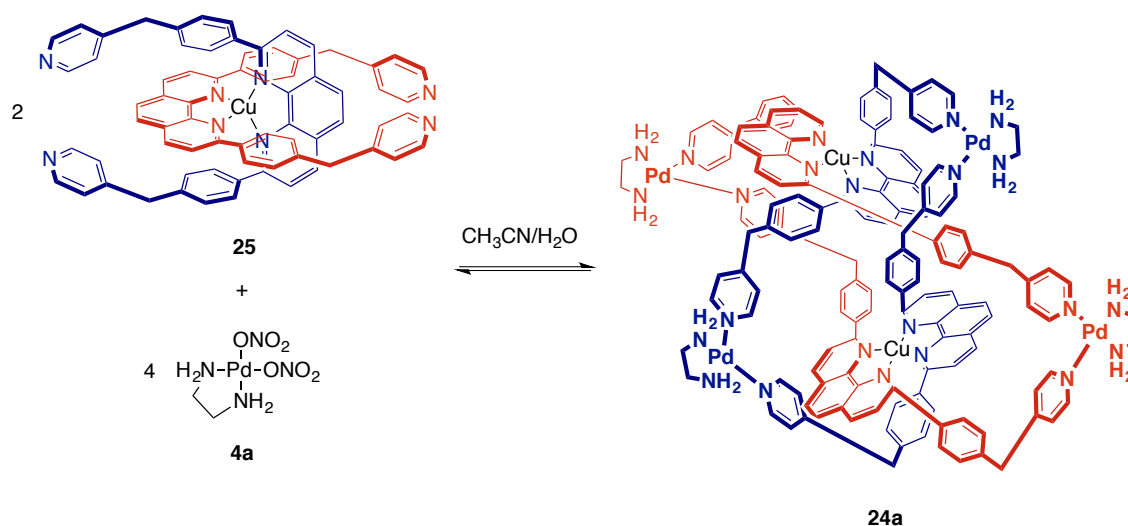


Figura 10. Autoensamblaje del [2]catenano **23a** mediante el efecto plantilla de iones de Cu(I) seguido de *clipping* con iones de Pd(II).^[92a]

La gran variedad de metodologías disponibles para guiar el autoensamblaje de moléculas entrelazadas mecánicamente, incluyendo por ejemplo la síntesis dirigida por metales,^[31a] el enlace de hidrógeno entre grupos amida,^[95] las interacciones entre π -dadores y π -aceptores,^[96] la coordinación a iones (como sales de amonio cuaternarias o de *N*-alquilpiridinio),^[97] o el empleo de aniones que actúen como plantilla para el entrelazado de los componentes,^[98] ha permitido a los químicos el acceso a estructuras moleculares con topologías muy interesantes, incluyendo, además de catenanos y rotaxanos, ya comentados con anterioridad y de los cuales existe una amplia variedad de ejemplos, nudos moleculares menos habituales como, por ejemplo, el *trefoil knot*, el *pentafoil knot*, el *nudo de Solomón* o el *nudo de Borromeo*. Así, estas supramoléculas han pasado de ser curiosidades teóricas^[99] a realidades sintéticas, fruto de un diseño racional o, en ocasiones, resultado de descubrimientos fortuítos.^[81, 87e, 100]



Esquema 13. Preparación del nudo de Solomón **24a**.^[92f]

Como ejemplo de la síntesis de este tipo de estructuras, y dentro del contexto del autoensamblaje dirigido por centros metálicos de Pd(II) y Pt(II), se expone en el **Esquema 13** la síntesis de un nudo de Solomón (**24a**), reportada por los grupos de Fujita y Sauvage. Esta topología, también conocida como un [2]catenano doblemente entrelazado, está formada por dos ciclos que se cruzan cuatro veces. En el caso mostrado, la coordinación de un ligando con subunidades de 1,10-fenantrolina a un complejo de Cu(I) genera el complejo **25**, el cual se coordina a centros de Pd(II) para dar lugar al nudo de Solomón **24a**.^[92f]

A pesar de que Fujita y col. han sido pioneros en la utilización de centros metálicos de Pd(II) y Pt(II) para la construcción de catenanos, esta estrategia también ha sido aprovechada por otros autores.^[101] Dos ejemplos muy interesantes los constituyen las cajas cuádruplemente entrelazadas obtenidas por Kuroda y col. mediante coordinación de ligandos a centros de Pd(II),^[101a] o el de Park y col. en donde los centros de Pt(II) actúan como conectores entre complejos de inclusión con cucurbiturilos resultando en la formación de un *collar molecular*.^[101c]

1.6 Aplicaciones de los metalociclos, metalocajas y moléculas mecánicamente entrelazadas

De manera general, los metalociclos y metalocajas presentan la ventaja, frente a los convencionales contenedores moleculares covalentes, de ser sintetizados de una manera sencilla gracias al autoensamblaje. Además, estas entidades contienen metales de transición en sus estructuras por lo que, en comparación con las respectivas estructuras orgánicas de las que derivan, pueden ser empleadas con mayor facilidad como precursores de materiales electrónicos, magnéticos, catalíticos o fotofísicos.

Otra de las particularidades de los metalociclos y metalocajas, es su capacidad para encapsular sustratos en sus cavidades. La naturaleza fuerte y altamente direccional de las interacciones metal-ligando resulta en la formación de estructuras con cavidades internas bien definidas, de tamaños considerablemente grandes pero sin perder su rigidez estructural, creando un ambiente único para la encapsulación selectiva de sustratos a través de procesos de reconocimiento molecular, incluso de aquellos neutros, gracias a la característica hidrofobicidad de estas cavidades en agua. La capacidad receptora de estas estructuras las hace aplicables en numerosos campos, mostrándose útiles en la separación de sustratos,^[102] en la encapsulación de proteínas,^[103] en catálisis supramolecular^[104] o en la estabilización de intermedios reactivos.^[11, 105]

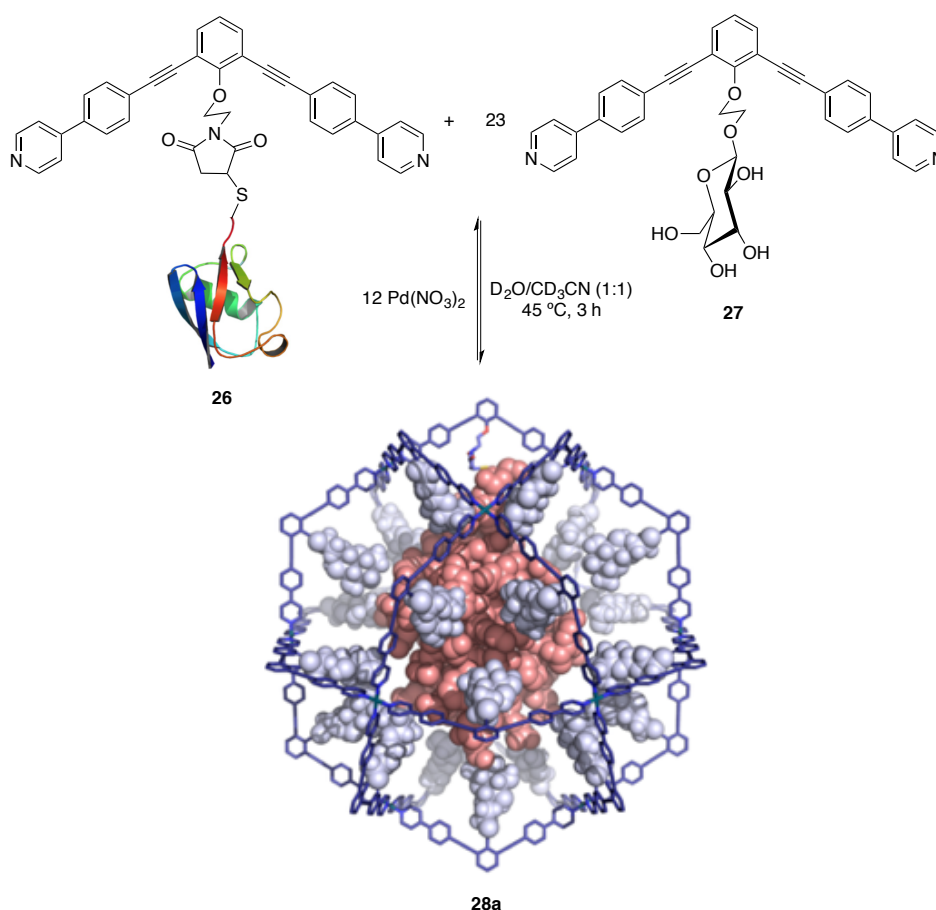
A continuación se mostrarán algunos ejemplos significativos de aplicaciones prácticas de supramoléculas ensambladas a partir de centros metálicos de Pd(II) y Pt(II), en particular aquellos ejemplos más relacionados con la temática del presente trabajo.

Centrándonos en el potencial de metalociclos y metalocajas como receptores moleculares de sustancias de interés, podemos resaltar que la naturaleza catiónica del metalociclo **12a** (*apartado 1.5.1*), lo hace altamente soluble en agua, y la característica hidrofobicidad de su cavidad interna lo hace efectivo en el reconocimiento de moléculas orgánicas neutras, como naftaleno o benceno.^[106] Además, la transferencia de carga que se establece entre este receptor, deficiente en electrones, y sustratos ricos electrónicamente, permite el reconocimiento eficiente de carboxilatos orgánicos. En algunos casos los receptores presentan cierta selectividad en el proceso de complejación, como por ejemplo en el reconocimiento de los isómeros del dimetoxibenceno por parte del metalociclo **12a**, siendo las constantes de asociación de 30, 580 y 330 M⁻¹ para los isómeros *orto*, *meta* y *para*, respectivamente. Las mayores constantes de asociación observadas para los isómeros *meta* y *para* se deben a dos puntos de interacción electrostáticos que no pueden considerarse para el isómero *orto*. La constante de asociación para el 1,3,5-trimetoxibenceno es incluso mayor, con un valor de 750 M⁻¹.

Por otra parte, y teniendo en cuenta supramoléculas de naturaleza tridimensional, la metalocaja **13a** (*apartado 1.5.1*), es capaz de encapsular en su interior cuatro moléculas de adamantano o de 1-adamantano carboxilato, en donde los grupos hidrofóbicos adamantilo se localizan en el interior

de la cavidad mientras que los grupos carboxilato, hidrofílicos, se sitúan fuera de la cavidad. Sin embargo, resulta mucho más interesante la inclusión, con una estequiometría 1:4, de *o*-carborano,^[107] un sustrato mucho más voluminoso, o el reconocimiento y unión selectiva de la secuencia de oligopéptidos Ac-Trp-Trp-Ala-NH₂ en el interior de su bolsillo hidrofóbico.^[103b]

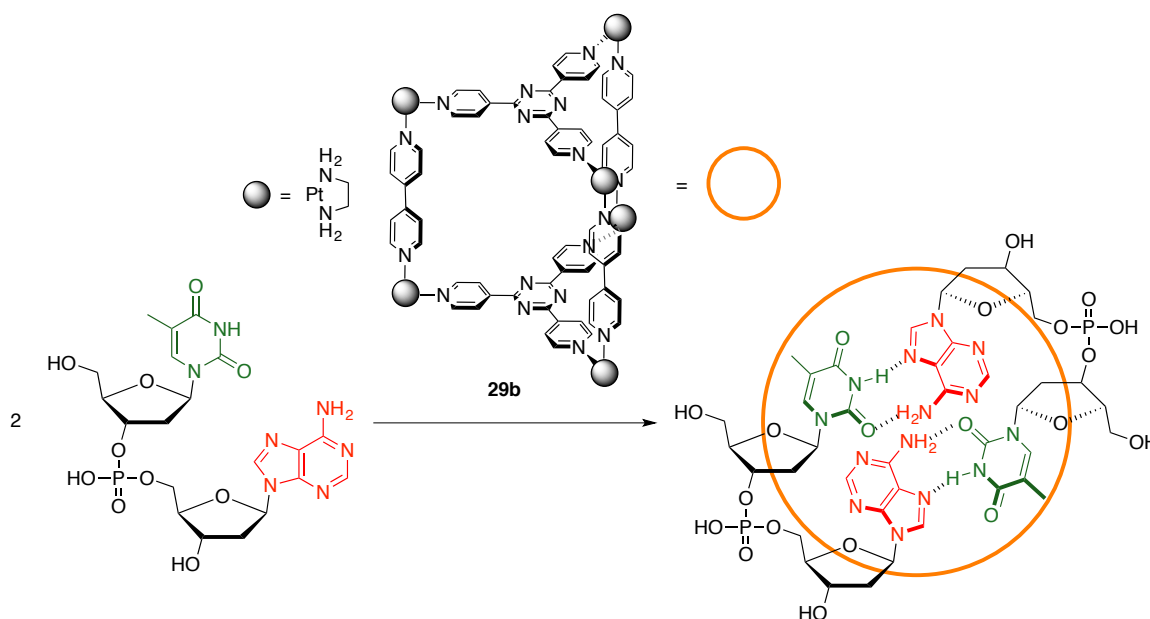
En esta misma línea, y mostrando el potencial de la química receptor-sustrato de estas supraestructuras en la complejación de biomoléculas, Fujita y col. han desarrollado recientemente una nueva metodología para la encapsulación de proteínas en el interior de estructuras metal-orgánicas. Esta estrategia se basa en la unión covalente de una proteína a un ligando bidentado (**26**), de modo que la posterior adición de un complejo de Pd(II) y más cantidad del ligando bidentado (**27**), este último sin la proteína unida, genera una estructura de tipo M₁₂L₂₄ (**28a**) autoensamblada alrededor de dicha proteína (*Esquema 14*).^[103a]



Esquema 14. Encapsulación de ubiquitina mediante autoensamblaje de los ligandos **26** y **27** dirigido por la coordinación a Pd²⁺.^[103a]

Por otra parte, la modulación del tamaño de la metalocaja **15a** (*apartado 1.5.1*), mediante la sustitución de las pirazinas, que actúan como ligandos puente, por otros ligandos bidentados de mayor longitud, da lugar a nuevas metalocajas de tamaño variable y a una química receptor-

sustrato más rica. Así, por ejemplo, se pueden obtener prismas triangulares análogos a **15a** pero con cavidades más grandes, permitiendo la inclusión de dos e incluso tres moléculas de coroneno,^[108] pireno^[108] o porfirina^[109] en el interior de la cavidad. En particular, la sustitución del ligando pirazina por 4,4'-bipiridina genera el prisma trigonal **29b**, el cual es capaz de estabilizar un dúplex discreto formado por dos dinucleótidos en agua mediante encapsulación en el interior de su bolsillo hidrofóbico (*Esquema 15*).^[110]



Esquema 15. Estabilización de un dúplex en agua mediante su encapsulación en el interior hidrofóbico de **29b**.^[110]

Uno de los campos de aplicación en donde los metalociclos y las metalocajas han sido usados con un éxito significativo es el de la catálisis. Estas supramoléculas pueden considerarse como nanoreactores en los cuales la actividad catalítica puede conseguirse esencialmente de dos formas. Una de ellas se basa en la construcción de entidades supramoleculares que contengan en su estructura un centro catalítico, de modo que la función de la caja es la protección del catalizador y el control sobre la entrada de sustratos. En la segunda aproximación, se usa la cavidad de la caja, sin centro catalítico, para mimetizar el sitio activo de un enzima.

A la primera de estas aproximaciones pertenecen todos aquellos ejemplos en los que la encapsulación de un catalizador en el interior de la cavidad de la supraestructura, altera su actividad dando lugar a diferentes propiedades y catalizando reacciones químicas.^[111] Así por ejemplo, Hupp y col. han desarrollado un cuadrado metaloporfirínico con capacidad para encapsular una metaloporfirina de manganeso, un conocido catalizador de las reacciones de epoxidación.^[112] Si bien es sabido que los catalizadores porfirínicos de manganeso se desactivan bajo condiciones aeróbicas, la encapsulación protectora proporcionada por el cuadrado supramolecular previene la desactivación del catalizador, observándose un aumento en el número

de recambio de entre 10 y 100 veces, lo que alarga considerablemente el tiempo de vida del catalizador de manganeso.

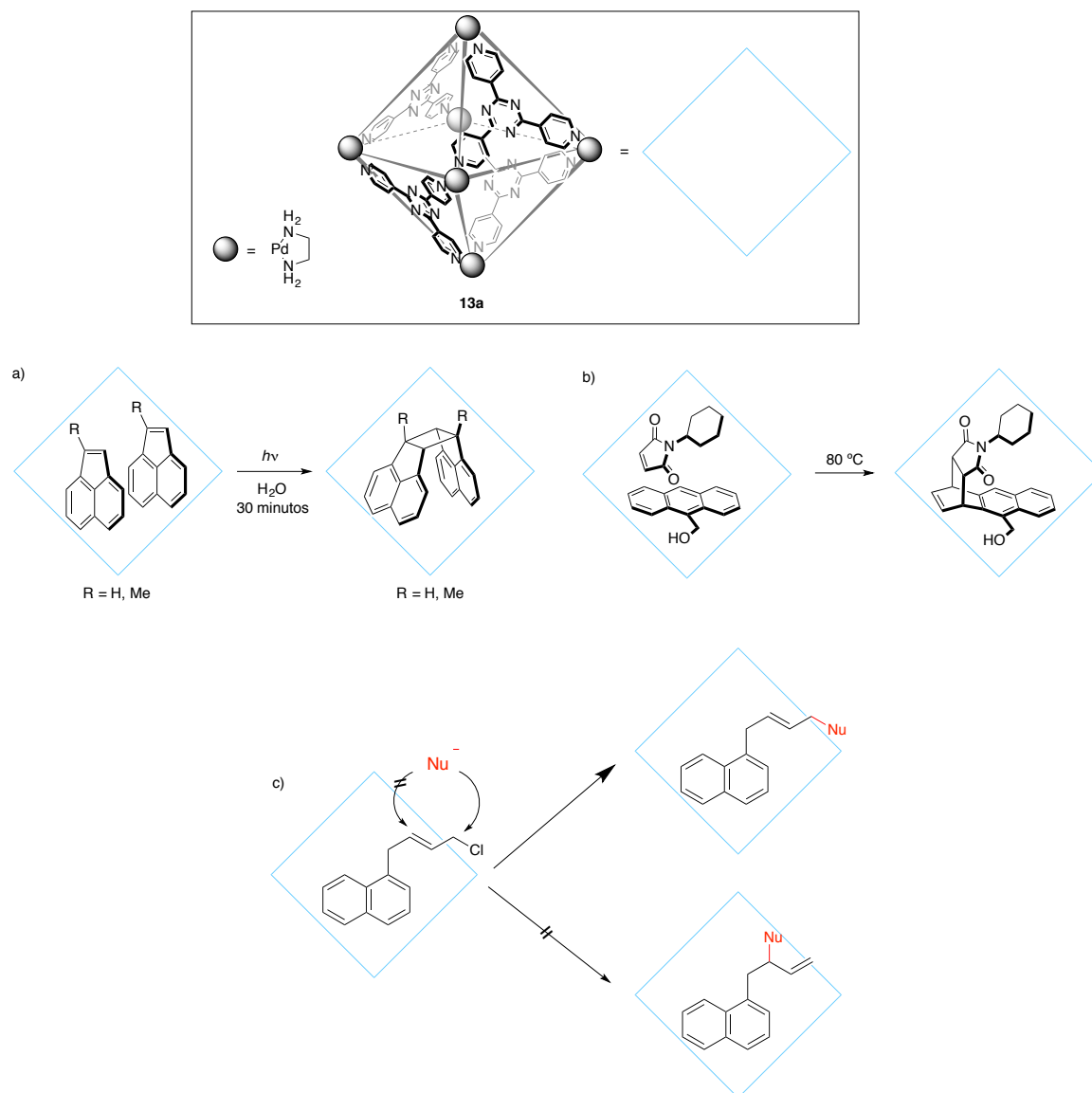
Respecto a la segunda de las aproximaciones a las que se hizo mención con anterioridad, cabe destacar también que la encapsulación de un sustrato en una cavidad puede tener dos efectos diferentes sobre el sustrato al que encapsula. Por una parte, la encapsulación puede resultar en la estabilización de especies reactivas. Por el contrario, en ocasiones la encapsulación aumenta la reactividad y selectividad de una transformación química a través del aislamiento de sustratos del medio de reacción, catalizando reacciones de manera efectiva mediante la selección de sustratos.^[32a, 104d, 113] Pero no solo eso, sino que además, la unión de un sustrato a un receptor por medio de interacciones no covalentes puede dar lugar a reacciones que no tendrían lugar bajo condiciones normales.

Un factor muy importante a tener en cuenta es el efecto de los microespacios generados en este tipo de receptores artificiales. Estos pueden permitir que los reactivos se incluyan juntos en la cavidad, reaccionando mediante la adopción de las conformaciones más adecuadas para disminuir la energía del estado de transición de la transformación química en cuestión, debido a las constricciones geométricas de la propia cavidad que no existen en el seno de la disolución. Por otro lado, en ocasiones el efecto acelerador proporcionado por la cavidad es consecuencia de la mayor proximidad de los reactivos al ser encapsulados, aumentando su concentración local.

A modo de ejemplo, y dentro del contexto de la aplicabilidad de receptores autoensamblados a partir de metales del grupo 10, el grupo del profesor Fujita ha empleado la caja octaédrica de Pd(II) **13a** (*apartado 1.5.1*), para la fotodimerización de olefinas,^[114] demostrando que cuando se utiliza de manera estequiométrica se obtienen los isómeros *syn* de manera estereoselectiva. Además, aprovechando la constricción estérica generada en el nanoespacio interior de dicha metalocaja, se han llevado a cabo reacciones de Diels-Alder entre antracenos y maleimidas, obteniendo regio y estereoselectividades inusuales (*Esquema 16*).^[115] Esta misma caja también se mostró útil en la oxidación de alcanos^[116] o para evitar la rotura de α -dicetonas, inducida por fotoirradiación, mediante la formación de complejos de inclusión.^[117]

Siguiendo con la aplicabilidad de metalociclos y metalocajas en el campo de la reactividad química, puede destacarse el interés por estas supramoléculas en el desarrollo de contenedores moleculares capaces de encapsular moléculas reactivas o intermedios de reacción.^[118] Este interés se remonta, dentro del campo de la Química Supramolecular, a los primeros trabajos de Cram y col., quienes habían construido un carcerando capaz de estabilizar ciclobutadieno en su interior.^[119] Así pues, puede decirse que el microambiente generado en el interior de estas cápsulas moleculares puede proteger, potencialmente, a moléculas reactivas e intermedios de reacción inestables del seno de la disolución haciendo posible su detección y caracterización. Un ejemplo interesante lo constituye el uso de la caja **13a** como grupo protector no covalente de cloruros

alílicos arilsustituídos (**Esquema 16**). Estos sustratos son encapsulados en el interior de la metalocaja en una orientación tal que la reacción de sustitución en los sitios internos está impedida mientras que los externos están expuestos, aumentando la regioselectividad terminal en la sustitución alílica.^[120]



Esquema 16. Receptor **13a** usado como catalizador en: a) la fotodimerización estereoselectiva [2+2] de olefinas^[114], b) la reacción de Diels-Alder^[115] y c) como protector no covalente de cloruros alílicos arilsustituídos.^[120]

Como se ha visto, el especial microambiente de las cavidades hidrofóbicas, junto con el tamaño y forma de estos nanoespacios, pueden conducir reacciones que en muchas ocasiones no tienen lugar en el seno de una disolución. Sin embargo, en muchas de estas reacciones mediadas por cavidades, la fuerte complejación y el gran tamaño de los productos de reacción puede hacer

que estos queden atrapados en dichas cavidades, impidiendo la utilización de las cajas como verdaderos catalizadores al no poder ser reutilizadas. En este sentido, Raymond y col. han demostrado cómo este problema puede ser solventado mediante una meticulosa elección del receptor y del sustrato, previniendo la inhibición del sistema por parte del producto.^[121]

Finalmente cabe mencionar algunas de las aplicaciones de las *MIMs*. Dichas supramoléculas presentan un enorme potencial en el desarrollo de numerosas aplicaciones en el campo de la nanotecnología,^[122] ya que constituyen la base de la mayor parte de los diseños de maquinaria molecular, incluyendo rotores,^[123] músculos,^[124] interruptores,^[125] motores^[126] o lanzaderas (*shuttles*),^[127] los cuales son capaces de llevar a cabo diferentes tareas^[128] como pueden ser el almacenamiento de información,^[129] el desarrollo de trabajo mecánico,^[130] su actuación como interruptores fluorescentes,^[131] el control de procesos de unión,^[132] la liberación controlada de moléculas de sustrato^[133] o incluso su uso como catalizadores.^[134] Así pues, la búsqueda de métodos sintéticos que lleven a la creación de sistemas funcionales es de gran interés en el campo interdisciplinar de la Química Supramolecular.

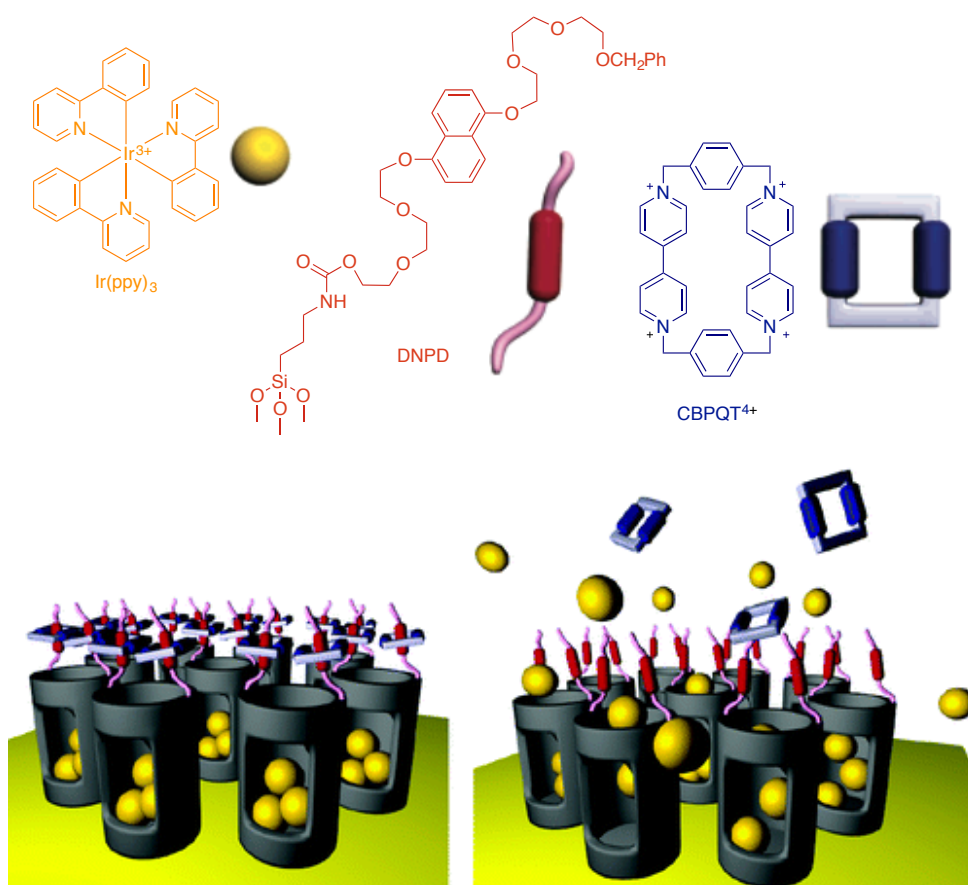


Figura 11. Representación gráfica de la operación de nanoválvulas unidas a un soporte sólido. Los orificios de los nanoporos están cubiertos con pseudorotaxanos que atrapan moléculas luminiscentes, Ir(ppy)_3 , dentro de los nanoporos. Tras la reducción del pseudorotaxano, este se desenhebra y permite la liberación de moléculas luminiscentes.^[135]

A modo de ejemplo, el reconocimiento molecular entre sustratos aromáticos π -excedentes y π -deficientes, ha permitido al grupo del profesor Stoddart la síntesis de un gran número de catenanos, pseudorotaxanos y rotaxanos,^[96c-e, 136] algunos de los cuales exhiben propiedades electroquímicas^[137] u ópticas, comportándose como interruptores moleculares y constituyendo la base para la creación de maquinaria molecular,^[83a, 138] como lo son la formación de un ascensor molecular,^[139] músculos moleculares artificiales^[140] o nanoválvulas (**Figura 11**).^[135]

Ha de destacarse que, el uso del autoensamblaje dirigido por centros metálicos, en conjunción con otro tipo de interacciones no covalentes, es tremendamente importante para el desarrollo de nuevas estrategias para la síntesis de *MIMs*, así como el desarrollo de su potencial aplicabilidad práctica, debido al versátil conjunto de propiedades que podrían modularse mediante la introducción de metales de transición en dichas estructuras y, por consiguiente, en las máquinas moleculares asociadas. Así por ejemplo, el autoensamblaje de *MIMs* usando aniones como plantillas, ha dado lugar a la creación de un gran número de estructuras que pueden además actuar como receptores. La eliminación de la plantilla aniónica deja una cavidad en la estructura con unas determinadas constricciones geométricas, capaz de discriminar entre diferentes sustratos aniónicos basándose en la complementariedad en términos de tamaño y forma, lo cual ha llevado a la creación de sensores electroquímicos y luminiscentes.^[141] En este contexto, Beer y col. han construido [2]rotaxanos (**30** y **31**) que incorporan complejos de Re(I) y Ru(II) en su estructura (**Figura 12**),^[142] los cuales se han mostrado efectivos en la unión selectiva de cloruro frente a acetato o dihidrógeno fosfato, viniendo, estos procesos de reconocimiento, acompañados de un aumento en las emisiones luminiscentes de los complejos metal-ligando.

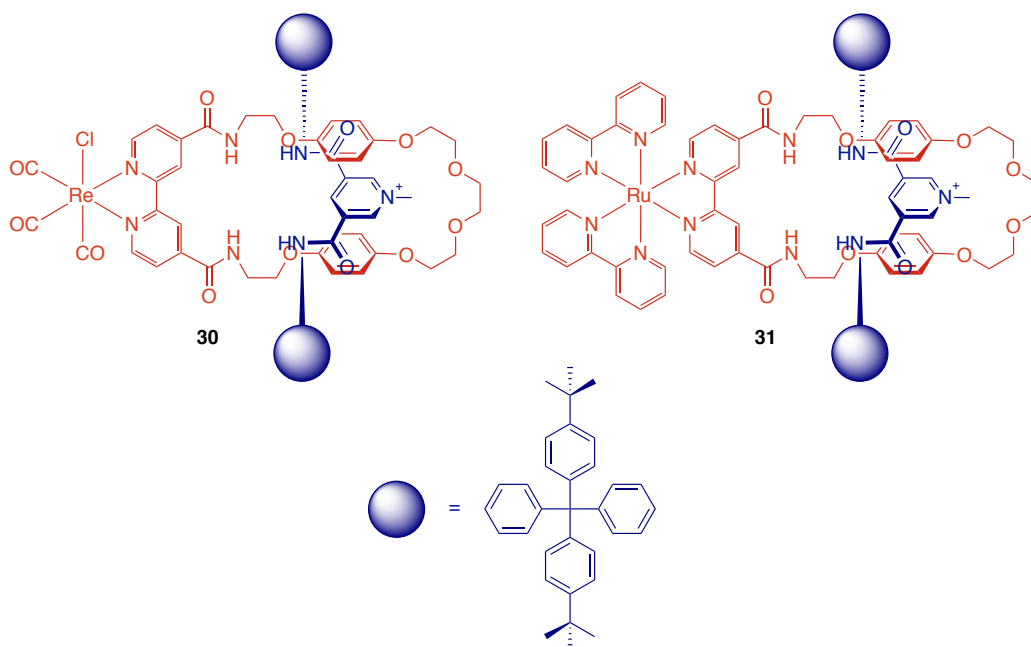


Figura 12. [2]Rotaxanos **30** y **31** con capacidad para la unión selectiva de cloruro.^[142]

1.7 Antecedentes

1.7.1 Aspectos generales del autoensamblaje de ligandos derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio y de *N*-monoalquil-2,7-diazapirenio con centros metálicos de Pd(II) y Pt(II)

Como se ha visto en las secciones anteriores, el autoensamblaje de ligandos nitrogenados (basados en 4,4'-bipiridina y otros derivados de piridina) con centros metálicos planocuadrados de Pd(II) y de Pt(II), es ampliamente usado para la creación de multitud de estructuras supramoleculares (*apartado 1.5.1*). El éxito de esta metodología, desarrollada por Fujita y col., radica en la diversidad estructural de los ligandos utilizados, en la geometría de los centros metálicos, y en la posibilidad de trabajar bajo control termodinámico, lo que hace que estos procesos de autoensamblaje se produzcan de manera muy eficiente y con rendimientos altos. Sin embargo, el bajo poder aceptor de estos ligandos neutros limita la contribución de los receptores creados en interacciones π -aceptor/ π -dador.

Por el contrario, como ha demostrado profusamente el grupo del profesor J. F. Stoddart, los derivados de *N,N'*-dialquil-4,4'-bipiridinio y de *N,N'*-dialquil-2,7-diazapirenio tienen un elevado carácter π -deficiente, que resulta de gran utilidad en la implementación de las interacciones π en los procesos de reconocimiento molecular, resultando en la obtención de una gran variedad de complejos de inclusión y de *MIMs*. Sin embargo, la obtención de estos receptores implica la alquilación de los dos nitrógenos, bajo control cinético, lo que resulta en rendimientos moderados o bajos.

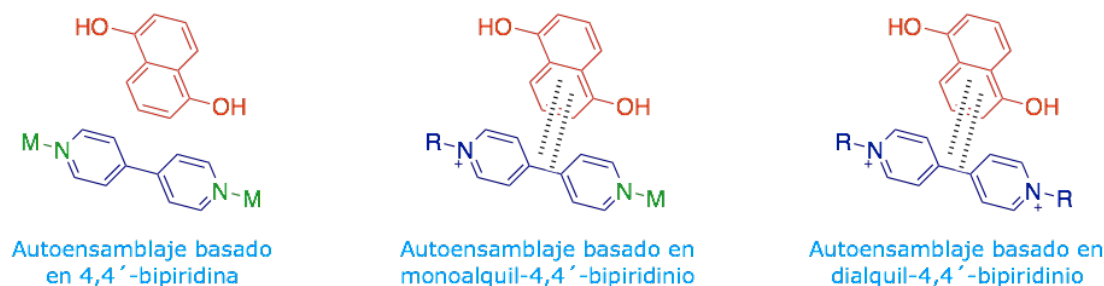


Figura 13. Estrategias de autoensamblaje basadas en derivados de 4,4'-bipiridina.

Durante los últimos años, nuestro grupo de investigación ha desarrollado una estrategia de autoensamblaje, a medio camino entre las ideadas por los profesores Fujita y Stoddart (**Figura 13**), que posibilita la formación de metalociclos a través de la coordinación de centros metálicos planocuadrados de Pd(II) y Pt(II), a ligandos derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio o de *N*-monoalquil-2,7-diazapirenio. Por una parte, estos ligandos tienen un elevado carácter π -aceptor debido a la presencia de, al menos, un átomo de nitrógeno alquilado y, a su vez, presentan átomos de nitrógeno libres que pueden coordinar a centros metálicos, permitiendo la síntesis supramolecular bajo condiciones de control termodinámico. Además, la formación de los enlaces

de coordinación incrementa todavía más el carácter π -aceptor de dichos sistemas, lo que favorece su papel como receptores de sustratos π -excedentes.

1.7.2 Autoensamblaje de metalociclos

En este contexto, nuestro grupo de investigación ha preparado una serie de ligandos derivados de 4,4'-bipiridina y de 2,7-diazapireno, entre ellos los mostrados en la **Figura 14**, para el autoensamblaje de los respectivos metalociclos de Pd(II) y de Pt(II). Estos ligandos pueden ser preparados a partir de 4,4'-bipiridina, o de 2,7-diazapireno, y de los correspondientes bromometil derivados aromáticos, o partiendo de la respectiva sal de 4,4'-bipiridina, o de 2,7-diazapireno, mediante la reacción de Zincke con la amina aromática correspondiente (**Esquema 17**).

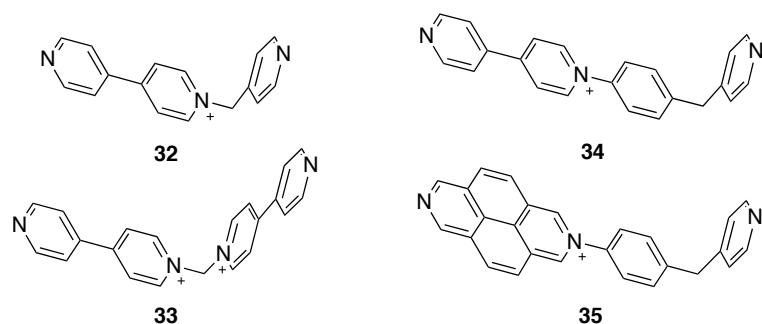
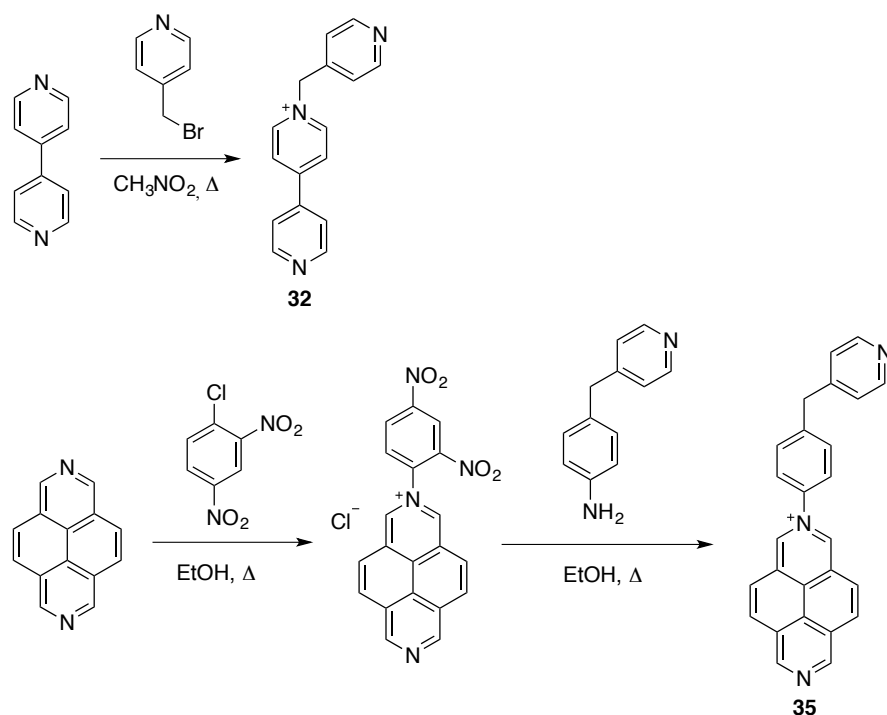


Figura 14. Ejemplos de ligandos basados en *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio (**32-34**) y en *N*-monoalquil-2,7-diazapirenio (**35**).



Esquema 17. Síntesis de los ligandos **32** y **35** mediante alquilación de 4,4'-bipiridina (**32**) y reacción de Zincke con 2,7-diazapireno (**35**).

El autoensamblaje de los metalociclos de Pd(II) se produce de manera instantánea y puede ser llevado a cabo tanto en medio acuoso como en disolventes orgánicos simplemente mezclando, a temperatura ambiente, cantidades estequiométricas del ligando y del centro metálico correspondiente, (en)Pd(NO₃)₂ si se trabaja en agua o (en)Pd(OTf)₂ si se trabaja en acetonitrilo o nitrometano. De manera general, el proceso de autoensamblaje puede ser confirmado mediante RMN al observarse el desplazamiento a campo bajo de los núcleos en α a los átomos de N que coordinan al centro metálico. Como ya se ha comentado, la labilidad de los enlaces de coordinación Pd-N(piridina) a temperatura ambiente posibilita la obtención de los metalociclos bajo control termodinámico usando condiciones suaves. Sin embargo, esta misma labilidad hace que las estructuras obtenidas dependan de la concentración a la cual se realiza el autoensamblaje, dificultando, en la mayoría de los casos, su caracterización. Con el objetivo de estabilizar estas estructuras metalocíclicas y permitir su caracterización, el uso de un enlace de coordinación metal-ligando mucho más inerte resulta muy ventajoso. Así, el empleo de centros metálicos de Pt(II), gracias a su labilidad cinética a temperatura ambiente, permite la caracterización de dichas especies en disolución. De este modo, es posible obtener los metalociclos de Pt(II), análogos a los de Pd(II), aplicando condiciones de control termodinámico, requiriendo generalmente en estos casos de calentamiento durante varios días a temperaturas próximas al punto de ebullición del disolvente en el cual se realiza el autoensamblaje. En la **Figura 15** se muestran los metalociclos **36a,b-39a,b** resultantes del autoensamblaje de los ligandos **32-35** con los correspondientes complejos de Pd(II) y de Pt(II).^[102d, 143]

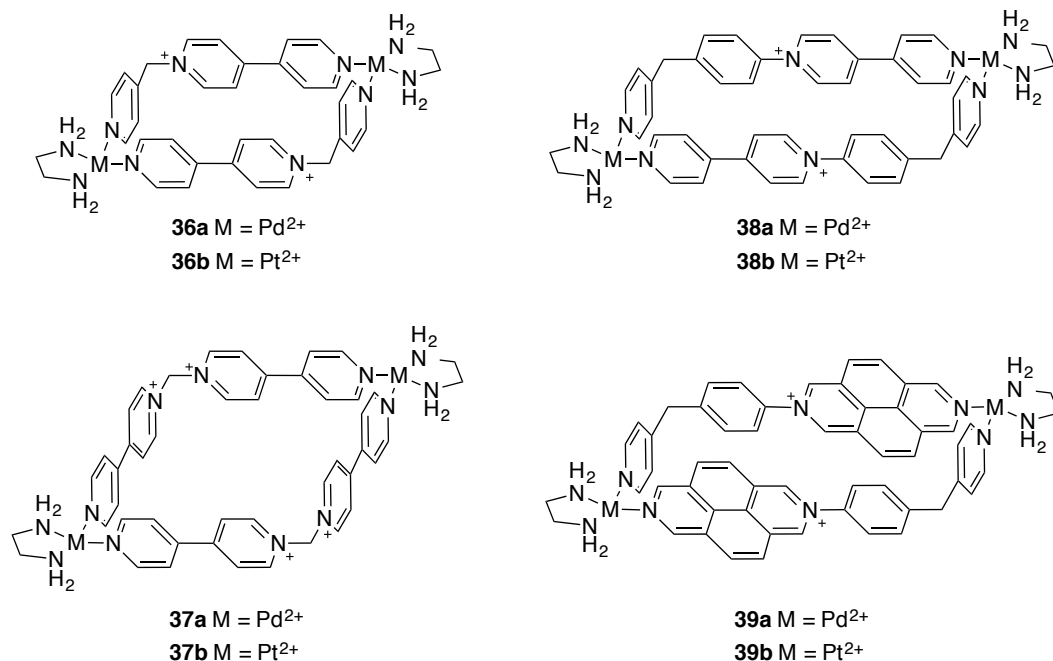


Figura 15. Metalociclos **36a,b-39a,b** resultantes del autoensamblaje de los ligandos **32-35** con centros metálicos de Pd(II) y de Pt(II).

1.7.3 Formación de complejos de inclusión

El autoensamblaje de los metalociclos genera cavidades en su interior que los convierte en potenciales receptores en procesos de reconocimiento de sustratos aromáticos dependiendo de las características geométricas de estas cavidades así como de sus elementos electrónicos y estructurales.

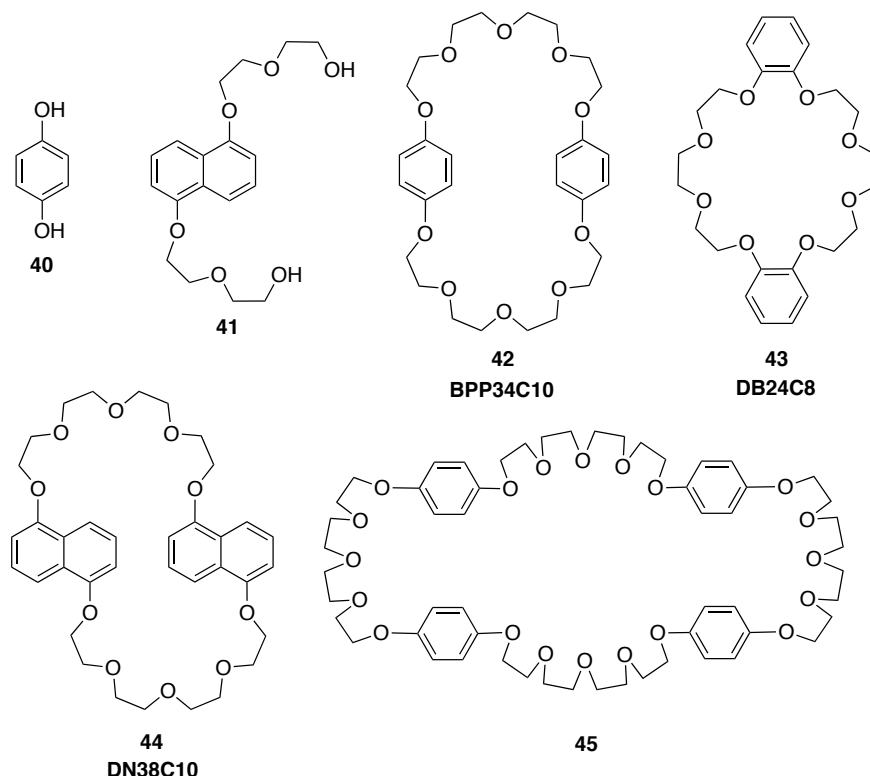


Figura 16. Sustratos y ciclofanos empleados para la formación de los complejos de inclusión, catenanos y nudos moleculares descritos en este trabajo.

A modo de ejemplo, podemos considerar que los metalociclos de tipo **36** presentan un ancho efectivo de aproximadamente 3.5 Å, es decir, el tamaño óptimo para la formación de complejos de inclusión mediante interacciones π - π con sustratos aromáticos π -excedentes.^[7d, 144] Por otra parte, la longitud efectiva de estos receptores (~7.5 Å) previene la complejación de sustratos más largos que el naftaleno. Estas distancias han sido calculadas mediante cálculos DFT restando dos veces el radio de Van der Waals a la distancia centroide-centroide o átomo-átomo. Así, por ejemplo, se ha estudiado el proceso de asociación entre **36b** y algunos sustratos, entre ellos el sustrato **41**, derivado de 1,5-dioxinaftaleno (**Figura 16**).^[143a, 145] El RMN de ^1H , en nitrometano, de una mezcla equimolar de metalociclo y sustrato muestra el apantallamiento de los protones de los anillos aromáticos, asociado al establecimiento de interacciones π - π entre el receptor y el sustrato. También se aprecia un desplazamiento a campo bajo de las señales correspondientes a los hidrógenos de los anillos de piridina perpendiculares al sustrato, evidenciando la existencia de

interacciones $C-H \cdots \pi$, que contribuyen a la estabilización de la estructura. Estos desplazamientos generalmente ocurren como resultado de la inclusión de los sustratos en el interior de las cavidades de los receptores. Además, como consecuencia del establecimiento de estas interacciones entre el sustrato y el receptor, la formación del complejo de inclusión viene acompañado de una coloración roja de la mezcla, observándose, en el espectro de UV-Vis, la aparición de una banda de transferencia de carga. La constante de asociación en nitrometano, para la formación del complejo de inclusión 1:1, resultó tener un valor de $1180 \pm 30 \text{ M}^{-1}$.

Por otra parte, la extensión del lado corto de los metalociclos de tipo **36** resultó en metalociclos de tipo **37**, cuya cavidad posee unos 10.4 Å de ancho, adecuada para la encapsulación de dos moléculas de sustrato. Así pues, la adición de dos equivalentes de hidroquinona (**40**) sobre una disolución equimolar de metalociclo **37a** en D_2O , produjo de nuevo una ligera coloración roja debido al establecimiento de una banda de transferencia de carga entre el sustrato y el receptor. La estructura cristalina reveló la formación de un complejo de inclusión con estequiometría 1:2, una distancia interplanar entre las dos moléculas de hidroquinona incluidas en la cavidad de 3.63 Å, y una distancia entre el plano de la hidroquinona y el centroide del plano de la subunidad de bipyridina más próxima de 3.59 Å, maximizando así las interacciones $\pi-\pi$.

La modificación de la longitud del lado largo del ligando **32** ha llevado a la creación de otra serie de metalociclos, **38a,b** y **39a,b**, derivados de 4,4'-bipiridina y de 2,7-diazapireno respectivamente, tras los correspondientes procesos de autoensamblaje de los ligandos **34** y **35** con complejos de Pd(II) y de Pt(II). Estos metalociclos han demostrado su capacidad para complejar hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), compuestos orgánicos formados por anillos aromáticos fusionados y que se caracterizan por ser altamente contaminantes, además de cancerígenos, mutagénicos y teratogénicos, lo cual ha suscitado un gran interés (*Figura 17*).

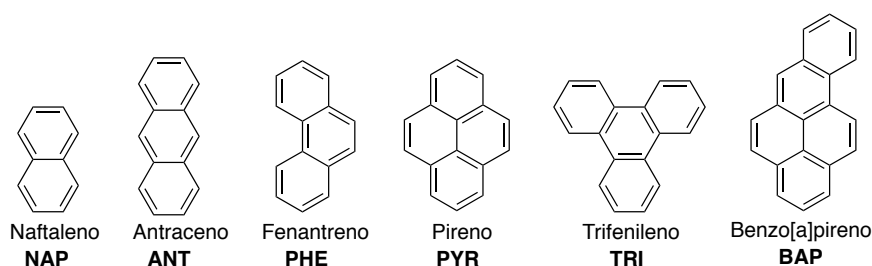


Figura 17. Hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) discutidos en el texto.

La distancia máxima efectiva entre los protones del pireno, el cual podría ser considerado como el arquetipo de esta clase de compuestos, es de 11.42 Å, la cual viene definida por los núcleos sobre su eje longitudinal. Por otra parte, de acuerdo con cálculos DFT, el espacio disponible para la encapsulación de sustratos en el interior del metalociclo **38a** es de aproximadamente 11.00 Å, adecuado para la encapsulación de pireno, pues se puede considerar que tras la inserción del sustrato, se produce una aproximación entre las subunidades de bipyridina

del metalociclo debido a una distorsión por ajuste inducido,^[146] produciendo la extensión de la longitud del metalociclo y permitiendo la encapsulación de pireno. Debido a la similitud estructural entre los metalociclos de tipo **38** y aquellos de tipo **39** se considera que ambos tienen la misma longitud. Así, por ejemplo, el espectro de RMN de ^1H de mezclas acuosas equimolares de **39a** con cada uno de los HAPs propuestos (*Figura 17*), tras ser sometidas a agitación mediante ultrasonidos, mostraron señales compatibles con la formación de los complejos de inclusión en una estequiometría 1:1. También se estudió la capacidad de **39b** frente a la extracción y complejación de dichos HAPs.^[102d] En primer lugar cabe mencionar que el autoensamblaje de **39b** se produce tras calentar en agua el ligando **35** con el complejo de Pt(II) **4b** durante 8 días a 100 °C. Las constantes de asociación con los HAPs se estimaron en agua realizando extracciones líquido-líquido.^[147] Las disoluciones de cada uno de los correspondientes HAPs en heptano fueron extraídas, durante 24 horas a temperatura ambiente, con disoluciones acuosas de **39b**. Mediante cromatografía de gases-masas pudo determinarse la concentración de HAP restante en la disolución de heptano tras la extracción. Las constantes de asociación en medio acuoso mostraron una fuerte correlación con la hidrofobicidad del HAP, encontrándose los valores más grandes para aquellos sustratos que poseen una mayor superficie aromática, en buen acuerdo con los resultados publicados por Stoddart y col. quienes demostraron la habilidad de ExBox^{4+} en la complejación de diferentes HAPs por medio de interacciones entre estos sustratos, π -dadores, y el receptor, π -aceptor.^[148] También se comprobó la capacidad del metalociclo **39b** frente a la extracción selectiva de HAPs mediante experimentos de extracción competitivos, observándose la extracción exclusiva de pireno a partir de una mezcla 1:1 de PYR y NAP.^[102d]

1.7.4 Autoensamblaje de moléculas mecánicamente entrelazadas

Una vez comprobada la capacidad receptora de algunos de los metalociclos obtenidos, nuestro grupo se planteó la posibilidad de obtener catenanos haciendo uso de las interacciones π - π entre sistemas aromáticos complementarios electrónicamente. Así por ejemplo, la adición de 1 equiv. de BPP34C10 (**42**) o de DN38C10 (**44**) sobre una disolución del metalociclo **39a** en nitrometano, produjo el autoensamblaje de los respectivos [2]catenanos.^[149] Independientemente del ciclofano usado, en ambos casos se observa, mediante RMN de ^1H , la no equivalencia de las dos subunidades de diazapireno del metalociclo, lo que significa que el intercambio del ciclofano, en el cual interacciona con una u otra pared del metalociclo, es lento en la escala de tiempo de RMN. En el caso particular del [2]catenano con **42**, el equilibrio relativo al intercambio de los anillos de hidroquinona dentro y fuera de la cavidad es rápido en la escala de tiempo de RMN. Cuando se usa **44** como ciclofano, las señales correspondientes a la subunidad de diazapireno dentro de la cavidad del metalociclo aparecen poco definidas, manifestando el establecimiento de diferentes modos de inserción del naftaleno en la cavidad del metalociclo. En la *Figura 18* se muestra la representación de la estructura cristalina de **39a(44)**, en donde se observa una distancia entre los sistemas de diazapireno de aproximadamente 7.2 Å, y una separación interplanar entre el

diazapireno interaccionando y el naftaleno dentro de la cavidad de aproximadamente 3.3 Å. El establecimiento de enlaces de hidrógeno entre los átomos de oxígeno de la cadena de poliéter y los hidrógenos de la subunidad de diazapireno proporcionan una estabilización adicional a la estructura.

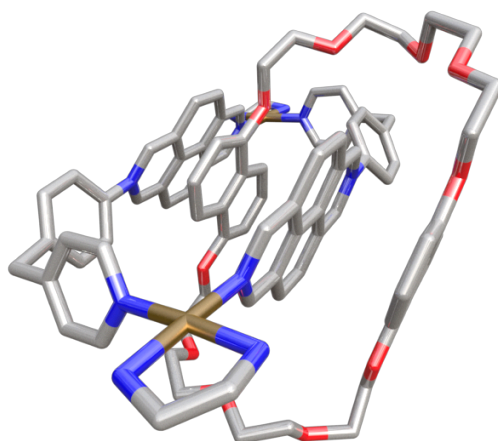


Figura 18. Representación de la estructura cristalina del [2]catenano **39a(44)**.^[149]

También se han obtenido [3]catenanos (**Figura 19**) al usar los ciclofanos **42**, **43** o **44** junto con el ligando **33** en acetonitrilo. El enhebramiento del ligando a través del orificio de los ciclofanos produce los respectivos pseudorotaxanos que, tras la complejación posterior con (en)Pd(OTf)₂ da lugar a los [3]catenanos correspondientes.^[150]

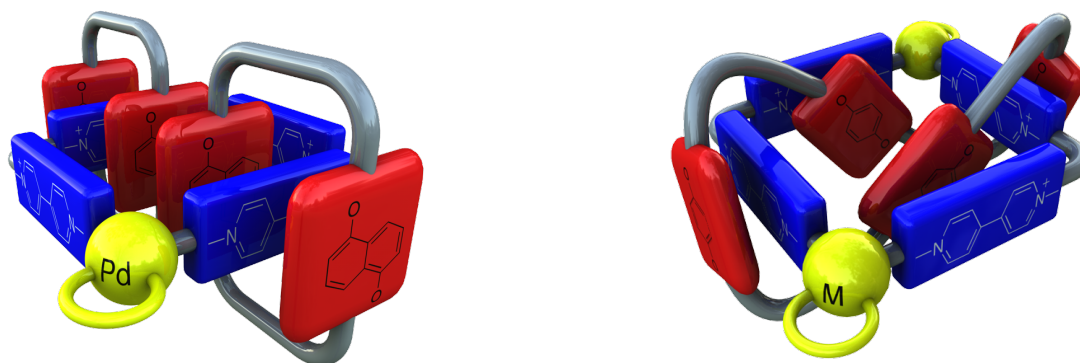


Figura 19. A la izquierda, representación del [3]catenano resultante del autoensamblaje de **33**, **44** y (en)Pd(OTf)₂.^[151] A la derecha, representación de los nudos de Solomón (**46a** y **46b**)^[151] resultantes del autoensamblaje de **33**, **45** y (en)Pd(OTf)₂ o (en)Pt(OTf)₂ (M representa Pd²⁺ o Pt²⁺).

En el año 2009 nuestro grupo de investigación lograba obtener un nudo de Solomón mediante el autoensamblaje de cinco componentes. La adición de ciclofano **45**, junto con la coordinación del ligando **33** (o su análogo de diazapireno) a (en)Pd(OTf)₂ o (en)Pt(OTf)₂,^[151] producía el autoensamblaje de los respectivos nudos de Solomón (**46a** y **46b**) gracias al establecimiento de interacciones π - π y de enlaces de hidrógeno (**Figura 19**).

1.8 Referencias

- [1] J.-M. Lehn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89-112.
- [2] J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, 99, 4763-4768.
- [3] a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**; b) J.-M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 871-892.
- [4] H.-J. Scheneider, *Van der Waals forces, Vol. 2*, Marcel Dekker, New York, **2004**.
- [5] a) T. E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties, Cap. 4*, Freeman, New York, **1984**; b) G. A. Jeffrey, *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford University Press, Oxford, **1997**; c) J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, 171, 737-738.
- [6] N. T. Southall, K. A. Dill, A. D. J. Haymet, *J. Phys. Chem.* **2002**, 106, 521-533.
- [7] a) M. J. Calhorda, *Chem. Commun.* **2000**, 801-809; b) G. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond*, Oxford University Press, Oxford, **1999**; c) C. A. Hunter, K. R. Lawson, J. Perkins, C. J. Urch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 651-669; d) C. A. Hunter, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5525-5534; e) C. Janiak, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 3885-3896; f) M. Nishio, M. Hirota, Y. Umezawa, *The CH/ π Interaction (Evidence, Nature and Consequences)*, Wiley-VCH, New York, **1998**.
- [8] a) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413-4450; b) D. G. Hamilton, J. E. Davies, L. Prodi, J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 608-620; c) T. J. Kidd, D. A. Leigh, A. J. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1599-1600; d) B. Mohr, M. Weck, J.-P. Sauvage, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1308-1310.
- [9] a) S. J. Cantrill, S. J. Rowan, J. F. Stoddart, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1363-1366; b) P. T. Glink, A. I. Oliva, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 1870-1874; c) S. J. Rowan, J. F. Stoddart, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1913-1916.
- [10] a) S. P. Black, J. K. M. Sanders, A. R. Stefankiewicz, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 1861-1872; b) Y. Furusho, T. Hasegawa, A. Tsuboi, N. Kihara, T. Takata, *Chem. Lett.* **2000**, 18-19; c) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12063-12064; d) O. Ramström, J.-M. Lehn, *ChemBioChem.* **2000**, 1, 41-48.
- [11] P. Mal, B. Breiner, K. Rissanen, J. R. Nitschke, *Science* **2009**, 324, 1697-1699.
- [12] a) N. F. Curtis, D. A. House, *Chem. Ind.* **1961**, 1708-1709; b) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2495-2496; c) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017-7036; d) M. D. Thompson, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3651-3656.
- [13] J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, 2nd edition ed., John Wiley & Sons, Chichester, **2009**.

-
- [14] D. J. Cram, J. M. Cram, *Container molecules and their guests*, Vol. 4, Royal Society of Chemistry, Cambridge, MA, **1994**.
- [15] B. Dietrich, J.-M. Lehn, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 2889-2892.
- [16] a) D. J. Cram, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1009-1020; b) C. J. Pedersen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1021-1027.
- [17] a) J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1743-1753; b) A. Harada, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 456-464.
- [18] D. C. Gutsche, *Calixarenes*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1989**.
- [19] a) W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7367-7368; b) J. Kim, I.-S. Jung, S.-Y. Kim, E. Lee, J.-K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 540-541; c) J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4844-4870; d) J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H.-J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 621-630; e) E. Masson, X. Ling, R. Joseph, L. Kyeremeh-Mensah, X. Lu, **2012**, 2, 1213-1247.
- [20] T. D. Hamilton, L. R. MacGillivray, *Self-Assembly in Biochemistry*, Dekker, New York, **2004**.
- [21] G. M. Whitesides, B. Grzybowski, *Science* **2002**, 295, 2418-2421.
- [22] a) J. S. Lindsey, *New J. Chem.* **1991**, 15, 153-180; b) D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1155-1196; c) C. A. Schalley, A. Lützen, M. Albrecht, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1072-1080; d) G. M. Whitesides, J. P. Mathias, C. T. Seto, *Science* **1991**, 254, 1312-1319.
- [23] J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, **2007**.
- [24] F. Hof, S. L. Craig, C. Nuckolls, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1488-1508.
- [25] a) S. M. Biro, J. Rebek, Jr, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 93-104; b) Z. Laughrey, B. C. Gibb, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 363-386.
- [26] a) P. N. W. Baxter, in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 9 (Ed.: J.-M. Lehn), Pergamon, New York, **1996**; b) E. C. Constable, in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 9 (Ed.: J.-M. Lehn), Pergamon, New York, **1996**; c) M. Fujita, K. Ogura, in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 9 (Ed.: J.-M. Lehn), Pergamon, New York, **1996**; d) J. K. M. Sanders, in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 9 (Ed.: J.-M. Lehn), Pergamon, New York, **1996**; e) J. P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker, in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 9 (Ed.: J.-M.
-

- Lehn), Pergamon, New York, **1996**; f) R. W. Saalfrank, B. Demleitner, in *Transition metals in Supramolecular Chemistry, Vol. 5* (Ed.: J. P. Sauvage), Wiley & Sons, Chichester, **1999**.
- [27] J.-M. Lehn, A. Rigault, J. Siegel, J. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1987**, *84*, 2565-2569.
- [28] a) R. W. Saalfrank, A. Stark, K. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 851-853; b) R. W. Saalfrank, B. Hörner, D. Stalke, J. Salbeck, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1179-1182.
- [29] M. T. Youinou, N. Rahmouni, J. Fischer, J. A. Osborn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 733-735.
- [30] a) M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5645-5647; b) A. W. Maverick, S. C. Buckingham, Q. Yao, J. R. Bradbury, G. G. Stanley, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7430-7431; c) A. W. Maverick, F. L. Klavetter, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 4129-4130; d) P. M. Stricklen, E. J. Volcko, J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2494-2495.
- [31] a) J. E. Beves, B. A. Blight, C. J. Campbell, D. A. Leigh, R. T. McBurney, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9260-9327; b) R. Chakrabarty, P. S. Mukherjee, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810-6918; c) M. Fujita, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 417-425; d) B. J. Holliday, C. A. Mirkin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2022-2043; e) S. Leininger, B. Olenyuk, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 853-908; f) C. G. Oliveri, P. A. Ulmann, M. J. Wiester, C. A. Mirkin, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1618-1629; g) M. M. Safont-Sempere, G. Fernandez, F. Wurthner, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5784-5814; h) G. F. Swiegers, T. J. Malefetse, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3483-3537; i) M. M. J. Smulders, I. A. Riddell, C. Browne, J. R. Nitschke, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1728-1754.
- [32] a) D. Fiedler, D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 349-358; b) M. Fujita, M. Tominaga, A. Hori, B. Therrien, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 371-380; c) S. R. Seidel, P. J. Stang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 972-983.
- [33] a) J.-F. Ayme, J. E. Beves, D. A. Leigh, R. T. McBurney, K. Rissanen, D. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9488-9497; b) B. Hasenknopf, J. M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1838-1840; c) O. Mamula, A. von Zelewsky, G. Bernardinelli, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 289-293.
- [34] P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 102-112.
- [35] a) J.-F. Ayme, J. E. Beves, D. A. Leigh, R. T. McBurney, K. Rissanen, D. Schultz, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 15-20; b) J. E. Beves, C. J. Campbell, D. A. Leigh, R. G. Pritchard, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6464-6467.

-
- [36] P. J. Steel, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 243-250.
- [37] K. Suzuki, M. Tominaga, M. Kawano, M. Fujita, *Chem. Commun.* **2009**, 1638-1640.
- [38] C. J. Jones, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 289-299.
- [39] a) J. Padilla, D. Gatteschi, P. Chaudhuri, *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *260*, 217-220; b) E. Pardo, R. Ruíz-García, F. Lloret, M. Julve, J. Cano, J. Pasán, C. Ruiz-Pérez, Y. Filali, L.-M. Chamoreau, Y. Journaux, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 4504-4514; c) Z. H. Ni, J. Tao, W. Werndorfer, A.-L. Cui, H.-Z. Kou, *Dalton Trans.* **2009**, 2788-2794; d) M. A. Palacios, A. Rodríguez-Diéguez, A. Sironi, J. M. Herrera, A. J. Mota, J. Cano, E. Colacio, *Dalton Trans.* **2009**, 8538-8547; e) E. Colacio, M. A. Palacios, A. Rodríguez-Diéguez, A. J. Mota, J. M. Herrera, D. Choquesillo-Lazarte, R. Clérac, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 1826-1833.
- [40] a) P. H. Dinolfo, V. Coropceanu, J.-L. Brédas, J. T. Hupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12592-12593; b) P. H. Dinolfo, J. T. Hupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16814-16819; c) P. H. Dinolfo, M. E. Williams, C. L. Stern, J. T. Hupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12989-13001; d) F. S. McQuillan, H. Chen, T. A. Hamor, C. J. Jones, *Polyhedron* **1996**, *15*, 3909-3913.
- [41] a) M. W. Cooke, D. Chartrand, G. B. Hanan, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 903-921; b) R. Lin, J. H. K. Yip, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4423-4430; c) R. V. Slone, D. I. Yoon, R. M. Calhoun, J. T. Hupp, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11813-11814.
- [42] M. D. Ward, *Chem. Commun.* **2009**, 4487-4499.
- [43] T. R. Cook, Y.-R. Zheng, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 734-777.
- [44] M. Fujita, K. Ogura, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *148*, 249-264.
- [45] a) P. J. Stang, B. Olenyuk, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 502-518; b) B. Olenyuk, A. Fechtenkötter, P. J. Stang, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 1707-1728.
- [46] a) R. W. Saalfrank, I. Bernt, E. Uller, F. Hampel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2482-2485; b) R. W. Saalfrank, R. Burak, S. Reihs, N. Löw, F. Hampel, H. D. Stachel, J. Lentmaier, K. Peters, E. M. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 993-995.
- [47] a) P. N. W. Baxter, J. M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 102-112; b) P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 113-120.
- [48] a) D. L. Caulder, K. N. Raymond, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1185-1200; b) D. L. Caulder, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 975-982.
-

-
- [49] M. Fujita, F. Ibukuro, K. Yamaguchi, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4175-4176.
- [50] a) M. Fujita, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 53-61; b) K. Kumazawa, K. Biradha, T. Kusukawa, T. Okano, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3909-3913; c) S.-Y. Yu, H. Huang, H.-B. Liu, Z.-N. Chen, R. Zhang, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 686-690.
- [51] A. Orita, L. Jiang, T. Nakano, N. Ma, J. Otera, *Chem. Commun.* **2002**, 1362-1363.
- [52] K. I. Yamashita, M. Kawano, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1850-1851.
- [53] K. Yamashita, K. Sato, M. Kawano, M. Fujita, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 264-270.
- [54] D. Fujita, A. Takahashi, S. Sato, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13317-13319.
- [55] J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vogtle, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon, Oxford, **1996**.
- [56] a) E. C. Constable, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10013-10059; b) B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, N. Boumediene, A. Dupont-Gervais, A. Van Dorsselaer, B. Kneisel, D. Fenske, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10956-10962.
- [57] a) M. Ruben, J. Rojo, F. J. Romero-Salguero, L. H. Uppadine, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3644-3662; b) L. N. Dawe, K. V. Shuvaev, L. K. Thompson, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2334-2359; c) A.-M. Stadler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4751-4770; d) J. Klingele, A. I. Prikhod'ko, G. Leibeling, S. Demeshko, S. Dechert, F. Meyer, *Dalton Trans.* **2007**, 2003-2013; e) J. I. van der Vlugt, S. Demeshko, S. Dechert, F. Meyer, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 1576-1585; f) B. Schneider, S. Demeshko, S. Dechert, F. Meyer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9274-9277; g) Y. S. Moroz, S. Demeshko, M. Haukka, A. Mokhir, U. Mitra, M. Stocker, P. Müller, F. Meyer, I. O. Fritsky, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 7445-7447.
- [58] P. N. W. Baxter, J. M. Lehn, J. Fischer, M. T. Youinou, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2284-2287.
- [59] a) N. A. Al-Salem, H. D. Empsall, R. Markham, B. L. Shaw, B. Weeks, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**, 1972-1982; b) W. E. Hill, J. G. Taylor, C. P. Falshaw, T. J. King, B. Beagley, D. M. Tonge, R. G. Pritchard, C. A. McAuliffe, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1986**, 2289-2295; c) F. C. March, R. Mason, K. M. Tomas, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 584-585; d) A. J. Pryde, B. L. Shaw, B. Weeks, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 947-948.
- [60] a) C. S. Campos-Fernández, B. L. Schottel, H. T. Chifotides, J. K. Bera, J. Bacsá, J. M. Koomen, D. H. Russell, K. R. Dunbar, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12909-12923; b) E. Stulz, S. M. Scott, A. D. Bond, S. J. Teat, J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6039-
-

- 6048; c) S.-S. Sun, C. L. Stern, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6314-6326; d) K. Suzuki, J. Iida, S. Sato, M. Kawano, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5780-5782; e) L. Zhao, B. H. Northrop, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11886-11888; f) J. R. Hall, S. J. Loeb, G. K. H. Shimizu, G. P. A. Yap, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 121-123.
- [61] S. Hiraoka, K. Harano, M. Shiro, Y. Ozawa, N. Yasuda, K. Toriumi, M. Shionoya, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6488-6491.
- [62] a) M. D. Levin, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7428-7429; b) B. Olenyuk, M. D. Levin, J. A. Whiteford, J. E. Shield, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10434-10435.
- [63] a) K. Ghosh, J. Hu, H. S. White, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6695-6697; b) B. Olenyuk, J. A. Whiteford, A. Fechtenkötter, P. J. Stang, *Nature* **1999**, *398*, 796-799.
- [64] a) Y. L. Cho, H. Uh, S.-Y. Chang, H.-Y. Chang, M.-G. Choi, I. Shin, K.-S. Jeong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1258-1259; b) K.-S. Jeong, Y. L. Cho, H.-Y. Chang, T.-Y. Park, J. U. Song, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9459-9466; c) K.-S. Jeong, Y. L. Cho, J. U. Song, H.-Y. Chang, M.-G. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10982-10983; d) S.-Y. Chang, H.-Y. Jang, K.-S. Jeong, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4358-4366.
- [65] a) G. A. Mines, B. C. Tzeng, K. J. Stevenson, J. Li, J. T. Hupp, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 154-157; b) J. L. O'Donnell, X. Zuo, A. J. Goshe, L. Sarkisov, R. Q. Snurr, J. T. Hupp, D. M. Tiede, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1578-1585.
- [66] a) M. J. Irwin, L. M. Rendina, J. J. Vittal, R. J. Puddephatt, *Chem. Commun.* **1996**, 1281-1282; b) M.-C. Brandys, R. J. Puddephatt, *Chem. Commun.* **2001**, 1280-1281; c) W. J. Hunks, M.-A. MacDonald, M. C. Jennings, R. J. Puddephatt, *Organometallics* **2000**, *19*, 5063-5070; d) W. J. Hunks, J. Lapierre, H. A. Jenkins, R. J. Puddephatt, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 2885-2889; e) F. Mohr, R. J. Puddephatt, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 374-379.
- [67] F. Würthner, C.-C. You, C. R. Saha-Möller, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 133-146.
- [68] M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5645-5647.
- [69] a) B. Brusilowskij, E. V. Dzyuba, R. W. Troff, C. A. Schalley, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1830-1832; b) M. Ferrer, A. Pedrosa, L. Rodríguez, O. Rossell, M. Vilaseca, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9438-9449; c) K.-M. Park, S.-Y. Kim, J. Heo, D. Whang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2140-2147; d) A. Rang, M. Engeser, N. M. Maier, M. Nieger, W. Lindner, C. A. Schalley, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3855-3859; e) R.-D. Schnebeck, E. Freisinger, F. Glahé, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1381-1390.

-
- [70] M. Fujita, K. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 1471-1482.
- [71] M. Fujita, O. Sasaki, T. Mitsuhashi, T. Fujita, J. Yazaki, K. Yamaguchi, K. Ogura, *Chem. Commun.* **1996**, 1535-1536.
- [72] M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1031-1032.
- [73] M. Fujita, O. Sasaki, T. Mitsuhashi, T. Fujita, J. Yazaki, K. Yamaguchi, K. Ogura, *Chem. Commun.* **1996**, 1535-1536.
- [74] S. B. Lee, S. Hwang, D. S. Chung, H. Yun, J.-I. Hong, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 873-876.
- [75] a) P. J. Stang, D. H. Cao, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4981-4982; b) P. J. Stang, D. H. Cao, S. Saito, A. M. Arif, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6273-6283.
- [76] a) P. J. Stang, N. E. Persky, J. Manna, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4777-4778; b) Y.-R. Zheng, W.-J. Lan, M. Wang, T. R. Cook, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17045-17055; c) C. J. Kuehl, Y. K. Kryshchenko, U. Radhakrishnan, S. R. Seidel, S. D. Huang, P. J. Stang, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 4932-4936.
- [77] M. Fujita, D. Oguro, M. Miyazawa, H. Oka, K. Yamaguchi, K. Ogura, *Nature* **1995**, *378*, 469-471.
- [78] T. Kusukawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13576-13582.
- [79] F. Ibukuro, T. Kusukawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8561-8562.
- [80] a) M. Tominaga, K. Suzuki, M. Kawano, T. Kusukawa, T. Ozeki, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5621-5625; b) J. Bunzen, J. Iwasa, P. Bonakdarzadeh, E. Numata, K. Rissanen, S. Sato, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3161-3163; c) Q.-F. Sun, J. Iwasa, D. Ogawa, Y. Ishido, S. Sato, T. Ozeki, Y. Sei, K. Yamaguchi, M. Fujita, *Science* **2010**, *328*, 1144-1147; d) Q.-F. Sun, T. Murase, S. Sato, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10318-10321; e) Q.-F. Sun, M. F. S. Sato, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13510-13513; f) Q.-F. Sun, S. Sato, M. Fujita, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 330-333; g) M. Fujita, S. Nagao, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1649-1650.
- [81] G. Schill, *Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Academic Press, New York, **1971**.
- [82] a) G. Agam, A. Zilkha, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5214-5216; b) H. R. Frisch, E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3789-3795; c) I. T. Harrison, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 231-232; d) I. T. Harrison, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 301-304; e) I. T. Harrison, S. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5723-5724; f) G. Schill, W. Beckmann, N. Schweickert, H. Fritz, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 2647-2655; g) G. Schill, W. Beckmann, W. Vetter, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 941-954; h) G. Schill, A.
-

- Luttringhaus, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 546-547; i) G. Schill, N. Schweickert, H. Fritz, W. Vetter, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 889-891; j) G. Schill, H. Zollenko, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *721*, 53-74; k) E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4433-4434.
- [83] a) V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo, F. J. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3348-3391.
- [84] a) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5091-5094; b) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, J.-M. Kern, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3043-3045; c) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, J. P. Kintzinger, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5095-5098.
- [85] C. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 503-512.
- [86] a) C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, J. P. Kintzinger, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5095-5098; b) S. Durot, F. Reviriego, J.-P. Sauvage, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10557-10570.
- [87] a) D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725-2828; b) M. A. Olson, Y. Y. Botros, J. F. Stoddart, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1569-1574; c) J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1802-1820; d) J. F. Stoddart, H. M. Colquhoun, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8231-8263; e) J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 319-327; f) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 795-810; g) G. Barin, R. S. Forgan, F. J. Stoddart, *Proc. R. Soc. A* **2012**, *468*, 2849-2880; h) D. B. Amabilino, P.-G. Lluïsa, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1562-1571.
- [88] G. Gil-Ramírez, D. A. Leigh, A. J. Stephens, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6110-6150.
- [89] F. Aricó, J. D. Badjic, S. J. Cantrill, A. H. Flood, K. C.-F. Leung, Y. Liu, J. F. Stoddart, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *249*, 203-259.
- [90] J. D. Crowley, S. M. Goldup, A.-L. Lee, D. A. Leigh, R. T. McBurney, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1530-1541.
- [91] M. Fujita, F. Ibukuro, H. Hagihara, K. Ogura, *Nature* **1994**, *367*, 720-723.
- [92] a) C. Dietrich-Buchecker, B. Colasson, M. Fujita, A. Hori, N. Geum, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5717-5725; b) M. Fujita, N. Fujita, K. Ogura, K. Yamaguchi, *Nature* **1999**, *400*, 52-55; c) A. Hori, K. Kumazawa, T. Kusukawa, D. K. Chand, M. Fujita, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4142-4149; d) A. Hori, T. Sawada, K.-i. Yamashita, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4896-4899; e) A. Hori, K. Yamashita, T. Kusukawa, A. Akasaka, K. Biradha,

- M. Fujita, *Chem. Commun.* **2004**, 16, 1798-1799; f) F. Ibukuro, M. Fujita, K. Yamaguchi, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11014-11015.
- [93] a) B. A. Blight, J. A. Wisner, J. M. C., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2835-2838; b) D. J. Cárdenas, J.-P. Collin, P. Gaviña, J.-P. Sauvage, A. D. Cian, J. Fischer, N. Armaroli, L. Flamigni, V. Vicinelli, V. Balzani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5481-5488; c) D. J. Cárdenas, P. Gaviña, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2656-2664; d) D. J. Cárdenas, J.-P. Sauvage, *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 2777-2783; e) C. Piguet, G. Bernardinelli, A. F. Williams, B. Bocquet, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 582-584; f) C. Piguet, G. Hopfgartner, B. Bocquet, O. Schaad, A. F. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9092-9102; g) T. J. Burchell, D. J. Eisler, R. J. Puddephatt, *Dalton Trans.* **2005**, 268-272.
- [94] C. Dietrich-Buchecker, N. Geum, A. Hori, M. Fujita, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, J.-P. Sauvage, *Chem. Commun.* **2001**, 1182-1183.
- [95] a) C. A. Hunter, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5303-5311; b) F. Vögtle, S. Meier, R. Hoss, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1619-1622; c) A. Andrievsky, F. Ahuis, J. L. Sessler, F. Vögtle, D. Gudat, M. Mohín, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9712-9713; d) F. Vögtle, T. Dünwald, T. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 451-460; e) C. Yamamoto, Y. Okamoto, T. Schmidt, R. Jäger, F. Vögtle, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10547-10548; f) R. Jäger, F. Vögtle, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 930-944; g) A. G. Johnston, D. A. Leigh, R. J. Pritchard, M. D. Deegan, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1209-1212; h) A. G. Johnston, D. A. Leigh, L. Nezhat, J. P. Smart, M. D. Deegan, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1212-1216.
- [96] a) P. R. Ashton, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1396-1399; b) R. A. Bissell, E. Córdova, A. E. Kaifer, J. F. Stoddart, *Nature* **1994**, 369, 133-137; c) D. B. Amabilino, P. L. Anelli, P. R. Ashton, G. R. Brown, E. Córdova, L. A. Godínez, W. Hayes, A. E. Kaifer, D. Philp, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11142-11170; d) D. B. Amabilino, P. R. Ashton, C. L. Brown, E. Córdova, L. A. Godínez, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, S. P. Newton, M. Pietraszkiewicz, D. Philp, F. M. Raymo, A. S. Reder, M. T. Rutland, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1271-1293; e) P. L. Anelli, P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Delgado, M. T. Gandolfi, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, D. Philp, M. Pietraszkiewicz, L. Prodi, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 193-218; f) F. B. L. Cougnon, H. Y. Au-Yeung, G. D. Pantoş, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3198-3207; g) F. B. L.

- Cougnon, N. A. Jenkins, G. D. Pantoş, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1443-1447.
- [97] a) P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Gómez-López, S. E. Lawrence, M. V. Martínez-Díaz, M. Montalti, A. Piersanti, L. Prodi, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10641-10651; b) P. R. Ashton, E. J. T. Chrystal, P. T. Glink, S. Menzer, C. Schiavo, J. F. Stoddart, P. A. Tasker, D. J. Williams, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1869-1871; c) S.-H. Chiu, A. R. Pease, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 270-274; d) K. Zhu, V. N. Vukotic, C. A. O’Keefe, R. W. Schurko, S. J. Loeb, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7403-7409 ; e) V. N. Vukotic, S. J. Loeb, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5896-5906.
- [98] a) J. A. Wisner, P. D. Beer, M. G. B. Drew, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3606-3609; b) G. T. Spence, P. D. Beer, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 571-586.
- [99] D. Andrae, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 873-882.
- [100] a) D. B. Amabilino, L. Pérez-García, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1562-1571; b) C. Dietrich-Buchecker, B. X. Colasson, J.-P. Sauvage, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *249*, 261-283; c) C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Catenanes, Rotaxanes, and Knots - A Journey Through the World of Molecular Topology*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **1999**; d) O. Lukin, F. Vögtle, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1456-1477; e) J. S. Siegel, *Science* **2004**, *304*, 1256-1258; f) J.-F. Ayme, J. E. Beves, C. J. Campbella, D. A. Leigh, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1700-1712.
- [101] a) M. Fukuda, R. Sekiya, R. Kuroda, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 706-710; b) J. Lu, D. R. Turner, L. P. Harding, L. T. Byrne, M. V. Baker, S. R. Batten, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10372-10373; c) K.-M. Park, S.-Y. Kim, J. Heo, D. Whang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2140-2147.
- [102] a) R. Custelcean, J. Bosano, Peter V. Bonnesen, V. Kertesz, Benjamin P. Hay, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4025-4029; b) N. Kishi, Z. Li, K. Yoza, M. Akita, M. Yoshizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11438-11441; c) I. A. Riddell, M. M. J. Smulders, J. K. Clegg, J. R. Nitschke, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 457-459; d) V. Blanco, M. D. Garcia, A. Terenzi, E. Pia, A. Fernandez-Mato, C. Peinador, J. M. Quintela, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12373-12380.
- [103] a) D. Fujita, K. Suzuki, S. Sato, M. Yagi-Utsumi, Y. Yamaguchi, N. Mizuno, T. Kumasaka, M. Takata, M. Noda, S. Uchiyama, K. Kato, M. Fujita, *Nature Commun.* **2012**, *3*, 1093; b) S. Tashiro, M. Tominaga, M. Kawano, B. Therrien, T. Ozeki, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4546-4547.

-
- [104] a) D. M. Vriezema, M. C. Aragonés, J. A. A. W. Elemans, J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1445-1489; b) D. Fiedler, D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 351-360; c) T. S. Koblenz, J. Wassenaar, J. N. H. Reek, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 247-262; d) M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1650-1659; e) M. Yoshizawa, J. K. Klosterman, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3418-3438; f) M. J. Wiester, P. A. Ulmann, C. A. Mirkin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 114-137; g) H. Amouri, C. Desmarets, J. Moussa, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2015-2041; h) L. Marchetti, M. Levine, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1090-1118; i) W. Lin, *Supramolecular Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [105] a) B. Breiner, J. K. Clegg, J. R. Nitschke, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 51-56; b) J. W. Leeland, F. J. White, J. B. Love, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7320-7323; c) M. M. J. Smulders, J. R. Nitschke, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 785-788.
- [106] M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5589-5592.
- [107] T. Kusukawa, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3142-3144.
- [108] M. Yoshizawa, J. Nakagawa, K. Kurnazawa, M. Nagao, M. Kawano, T. Ozeki, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1810-1813.
- [109] K. Ono, M. Yoshizawa, T. Kato, K. Watanabe, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1803-1806.
- [110] a) T. Sawada, M. Yoshizawa, S. Sato, M. Fujita, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 53-56; b) T. Sawada, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7194-7201.
- [111] a) D. H. Leung, D. Fiedler, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 963-966; b) D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2746-2747; c) Z. J. Wang, C. J. Brown, R. G. Bergman, K. N. Raymond, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7358-7360; d) Y. Kohyama, T. Murase, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2966-2969; e) H. Ito, T. Kusukawa, M. Fujita, *Chem. Lett.* **2000**, 598-599.
- [112] M. L. Merlau, M. d. P. Mejia, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4239-4242.
- [113] A. V. Davis, R. M. Yeh, K. N. Raymond, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 4793-4796.
- [114] M. Yoshizawa, Y. Takeyama, T. Kusukawa, M. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1347-1349.
- [115] M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *Science* **2006**, *312*, 251-254.
-

-
- [116] M. Yoshizawa, S. Miyagi, M. Kawano, K. Ishiguro, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9172-9173.
- [117] T. Furusawa, M. Kawano, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5717-5719.
- [118] a) D. J. Cram, *Nature* **1992**, *356*, 29-36; b) A. Jasat, J. C. Sherman, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 931-967; c) B. W. Purse, J. Rebek, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 10777-10782; d) R. Warmuth, J. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 95-105.
- [119] D. J. Cram, M. E. Tanner, R. Thomas, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 1024-1027.
- [120] Y. Kohyama, T. Murase, M. Fujita, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7811-7813.
- [121] a) C. J. Hastings, D. Fiedler, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10977-10983; b) M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Science* **2007**, *316*, 85-88; c) M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8587-8589; d) C. J. Hastings, M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6938-6940; e) W. M. Hart-Cooper, K. N. Clary, F. D. Toste, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17873-17876; f) C. Zhao, Q.-F. Sun, W. M. Hart-Cooper, A. G. Di Pasquale, F. D. Toste, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18802-18805.
- [122] F. J. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11102-11104.
- [123] G. S. Kottas, L. I. Clarke, D. Horinek, J. Michl, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1281-1376.
- [124] a) J.-P. Collin, C. Dietrich-Buchecker, P. Gaviña, M. C. Jimenez-Molero, J.-P. Sauvage, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 477-487; b) C.-J. Chuang, W.-S. Li, C.-C. Lai, Y.-H. Liu, S.-M. Peng, I. Chao, S.-H. Chiu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 385-388.
- [125] a) B. L. Feringa, *Molecular Switches*, Vol. 8, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2001**; b) E. M. Geertsema, S. J. van der Molen, M. Martens, B. L. Feringa, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106*, 16919-16924; c) J. M. Spruell, W. F. Paxton, J.-C. Olsen, D. Benítez, E. Tkatchouk, C. L. Stern, A. Trabolsi, D. C. Friedman, W. A. Goddard, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11571-11580; d) W. R. Dichtel, O. Š. Miljanić, W. Zhang, J. M. Spruell, K. Patel, I. Aprahamian, J. R. Heath, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1750-1761; e) J.-P. Collin, V. Heitz, S. Bonnet, J.-P. Sauvage, *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, *8*, 1063-1074.
- [126] a) N. Koumura, R. W. J. Zijlstra, R. A. Van Delden, N. Harada, B. L. Feringa, *Nature* **1999**, *401*, 152-155; b) T. R. Kelly, H. De Silva, R. A. Silva, *Nature* **1999**, *401*, 150-152.
- [127] a) J. Berná, G. Bottari, D. A. Leigh, E. M. Pérez, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 39-54; b) J. D. Crowley, E. R. Kay, D. A. Leigh, *Intell. Mater.* **2008**, 1-47; c) V. Balzani, A. Credi, M.
-

- Venturi, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1542-1550; d) A. Rescifina, C. Zagni, D. Iannazzo, P. Merino, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 448-481.
- [128] E. R. Kay, D. A. Leigh, F. Zerbetto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *46*, 72-191.
- [129] a) C. P. Collier, E. W. Wong, M. Belohradsky, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, P. J. Kuekes, R. S. Williams, J. R. Heath, *Science* **1999**, *285*, 391-394; b) C. P. Collier, G. Mattersteig, E. W. Wong, Y. Luo, K. Beverly, J. Sampaio, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, J. R. Heath, *Science* **2000**, *289*, 1172-1175; c) J. E. Green, J. W. Choi, A. Boukai, Y. Bunimovich, E. Johnston-Halperin, E. DeIonno, Y. Luo, B. A. Sheriff, K. Xu, Y. S. Shin, H.-R. Tseng, J. F. Stoddart, J. R. Heath, *Nature* **2007**, *445*, 414-417.
- [130] a) E. Katz, O. Lioubashevsky, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15520-15532; b) J. Berná, D. A. Leigh, M. Lubomska, S. M. Mendoza, E. M. Pérez, P. Rudolf, G. Teobaldi, F. Zerbetto, *Nat. Mater.* **2005**, *4*, 704-710; c) B. K. Juluri, A. S. Kumar, Y. Liu, T. Ye, Y.-W. Yang, A. H. Flood, L. Fang, J. F. Stoddart, P. S. Weiss, T. J. Huang, *ACS Nano* **2009**, *3*, 291-300; d) P. Lussis, T. Svaldo-Lanero, A. Bertocco, C.-A. Fustin, D. A. Leigh, A.-S. Duwez, *Nature Nanotech.* **2011**, *6*, 553-557.
- [131] a) E. M. Pérez, D. T. F. Dryden, D. A. Leigh, G. Teobaldi, F. Zerbetto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12210-12211; b) Q.-C. Wang, D.-H. Qu, J. Ren, K. Chen, H. Tian, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2661-2665; c) D. A. Leigh, M. A. F. Morales, E. M. Pérez, J. K. Y. Wong, C. G. Saiz, A. M. Z. Slawin, A. J. Carmichael, D. M. Haddleton, A. M. Brouwer, W. J. Buma, G. W. H. Wurpel, S. León, F. Zerbetto, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3062-3067; d) J. J. Gassensmith, S. Matthys, J.-J. Lee, A. Wojcik, P. V. Kamat, B. D. Smith, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2916-2921.
- [132] a) Y.-L. Huang, W.-C. Hung, C.-C. Lai, Y.-H. Liu, S.-M. Peng, S.-H. Chiu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6629-6633; b) A. V. Leontiev, C. A. Jemmett, P. D. Beer, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 816-825.
- [133] a) T. D. Nguyen, H.-R. Tseng, P. C. Celestre, A. H. Flood, Y. Liu, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **2005**, *102*, 10029-10034; b) T. D. Nguyen, Y. Liu, S. Saha, K. C.-F. Leung, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 626-634; c) A. Fernandes, A. Viterisi, F. Coutrot, S. Potok, D. A. Leigh, V. Aucagne, S. Papot, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6443-6447; d) D. P. Ferris, Y.-L. Zhao, N. M. Khashab, H. A. Khatib, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1686-1688; e) A. Fernandes, A. Viterisi, V. Aucagne, D. A. Leigh, S. Papot, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2083-2085.
- [134] D. A. Leigh, V. Marcos, M. R. Wilson, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4490-4497.

-
- [135] R. Hernandez, H.-R. Tseng, J. W. Wong, J. F. Stoddart, J. I. Zink, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3370-3371.
- [136] a) P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, S. Menzer, L. Pérez-García, L. Prodi, J. F. Stoddart, M. Venturi, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11171-11197; b) P. R. Ashton, M. A. Blower, S. Iqbal, C. H. McLean, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, D. J. Williams, *Synlett* **1994**, 1059-1062; c) P. R. Ashton, M. A. Blower, C. H. McLean, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, *Synlett* **1994**, 1063-1066.
- [137] M. Asakawa, P. R. Ashton, V. Balzani, A. Credi, C. Hamers, G. Mattersteig, M. Montalti, A. N. Shipway, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, M. Venturi, A. J. P. White, D. J. Williams, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 333-337.
- [138] a) F. M. Raymo, J. F. Stoddart, in *Supramolecular Organization and Materials Design* (Eds.: W. Jones, C. N. R. Rao), Cambridge University Press, Cambridge, **2002**; b) C. J. Bruns, J. F. Stoddart, *Nature Nanotech.* **2013**, *8*, 9-10; c) A. Coskun, M. Banaszak, R. D. Astumian, J. F. Stoddart, B. A. Grzybowski, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 19-30.
- [139] J. D. Badjić, V. Balzani, A. Credi, S. Silvi, J. F. Stoddart, *Science* **2004**, *303*, 1845-1849.
- [140] Y. Liu, A. H. Flood, P. A. Bonvallet, S. A. Vignon, B. H. Northrop, H.-R. Tseng, J. O. Jeppesen, T. J. Huang, B. Brough, M. Baller, S. Magonov, S. D. Solares, W. A. Goddard, C.-M. Ho, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9745-9759.
- [141] D. Curiel, P. D. Beer, *Chem. Commun.* **2005**, 1909-1911.
- [142] L. M. Hancock, E. Marchi, P. Ceroni, P. D. Beer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11277-11283.
- [143] a) M. Chas, D. Abella, V. Blanco, E. Pía, G. Blanco, A. Fernández, C. Platas-Iglesias, C. Peinador, J. M. Quintela, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8572-8582; b) C. Peinador, E. Pía, V. Blanco, M. D. García, J. M. Quintela, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1380-1383.
- [144] a) J. H. Williams, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 539-598; b) C. Bonnefous, N. Bellec, R. P. Thummel, *Chem. Commun.* **1999**, 1243-1244; c) C. G. Claessens, J. F. Stoddart, *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 254-272.
- [145] M. Chas, C. Platas-Iglesias, C. Peinador, J. M. Quintela, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3119-3122.
- [146] H. M. Colquhoun, Z. Zhu, D. J. Williams, M. G. B. Drew, C. J. Cardin, Y. Gan, A. G. Crawford, T. B. Marder, *Chem. Eur. J.* **2010**, *18*, 907-918.
- [147] F. Diederich, K. Dick, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8024-8036.
-

-
- [148] J. C. Barnes, M. Juríček, N. L. Strutt, M. Frasconi, S. Sampath, M. A. Giesener, P. L. McGrier, C. J. Bruns, C. L. Stern, A. A. Sarjeant, J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 183-192.
- [149] C. Alvariño, A. Terenzi, V. Blanco, M. D. García, C. Peinador, J. M. Quintela, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 11992-11998.
- [150] V. Blanco, M. Chas, D. Abella, C. Peinador, J. M. Quintela, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13978-13986.
- [151] C. Peinador, V. Blanco, J. M. Quintela, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 920-921.

2 Objetivos

El autoensamblaje supramolecular dirigido por la coordinación a centros metálicos constituye una herramienta muy poderosa para la creación de estructuras de gran complejidad a escala nanométrica. A diferencia de la química covalente tradicional, esta estrategia permite la preparación de supraestructuras con buenos rendimientos a partir de bloques de construcción sencillos. En este contexto, la utilización de ligandos con átomos de nitrógeno capaces de coordinarse a centros metálicos, a menudo basados en 4,4'-bipiridina o en 2,7-diazapireno, se ha convertido en una metodología muy útil en la construcción de este tipo de estructuras. Asimismo, el empleo de estos en conjunción con centros metálicos de Pd(II) y Pt(II) da lugar a metalociclos y metalocajas con estructuras bien definidas que, a menudo, participan en procesos de reconocimiento molecular, actuando como receptores en la formación de complejos de inclusión o de moléculas mecánicamente entrelazadas como rotaxanos o catenanos.

Como se ha descrito en la **Introducción**, en los últimos años nuestro grupo de investigación se ha centrado en la obtención de metalociclos mediante esta estrategia, donde el átomo de nitrógeno libre de los ligandos se utiliza para la coordinación a los centros metálicos, disfrutando de las ventajas que aporta el enlace de coordinación, y que además aumenta el carácter π -deficiente de la estructura autoensamblada.

Siguiendo con esta línea de investigación se han planteado los siguientes objetivos:

- 1) Diseño y obtención de nuevos ligandos simétricos y asimétricos, derivados de *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio y de *N*-monoalquil-2,7-diazapirenio, y posterior autoensamblaje dirigido por centros metálicos, de Pd(II) y Pt(II), para generar los respectivos metalociclos (**Figura 20**).

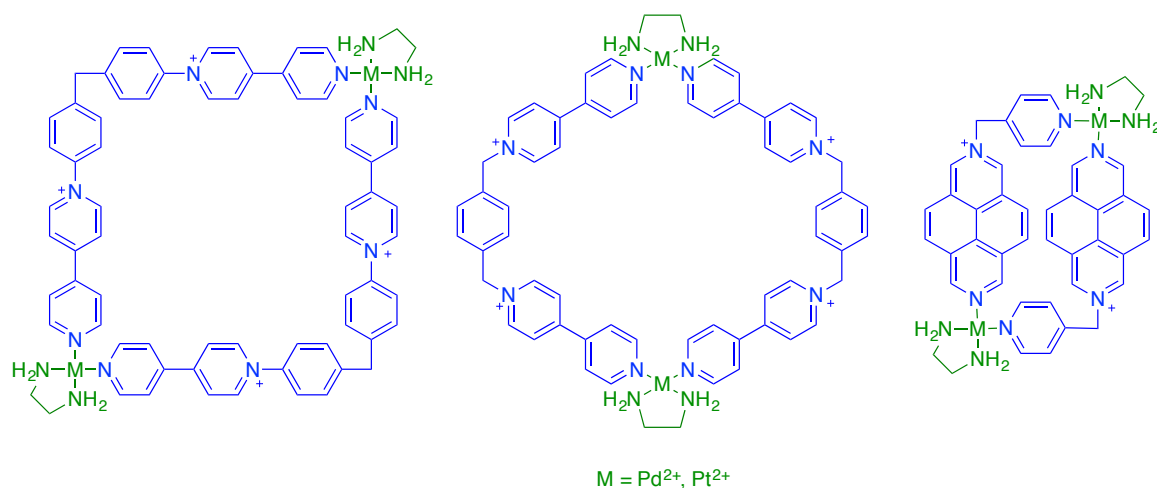


Figura 20. Metalociclos derivados del autoensamblaje de ligandos basados en *N*-monoalquil-4,4'-bipiridinio y en *N*-monoalquil-2,7-diazapirenio con centros metálicos de Pd(II) y Pt(II).

- 2) Explorar la utilización del calentamiento con energía de microondas en la labilización del enlace Pt-N(piridina) con el fin de optimizar la síntesis de metalociclos de platino, reduciendo los tiempos de reacción.
- 3) Estudio de la capacidad como receptores de los metalociclos de Pd(II) y de Pt(II), derivados de un ligando basado en 2,7-diazapireno, para la obtención, en medio acuoso, de complejos de inclusión, catenanos, pseudorotaxanos y rotaxanos con sustratos derivados de hidroquinona así como de diferentes isómeros de dioxinaftaleno, explotando la interacción molecular entre dichos sustratos, π -dadores, y las paredes, π -aceptoras, de los metalociclos. Además se plantea la preparación de sustratos lineales con unidades aceptoras en los extremos para explorar su capacidad de actuación como *stoppers* electrostáticos después de ser autoensamblados con el metalociclo receptor (**Figura 21**).

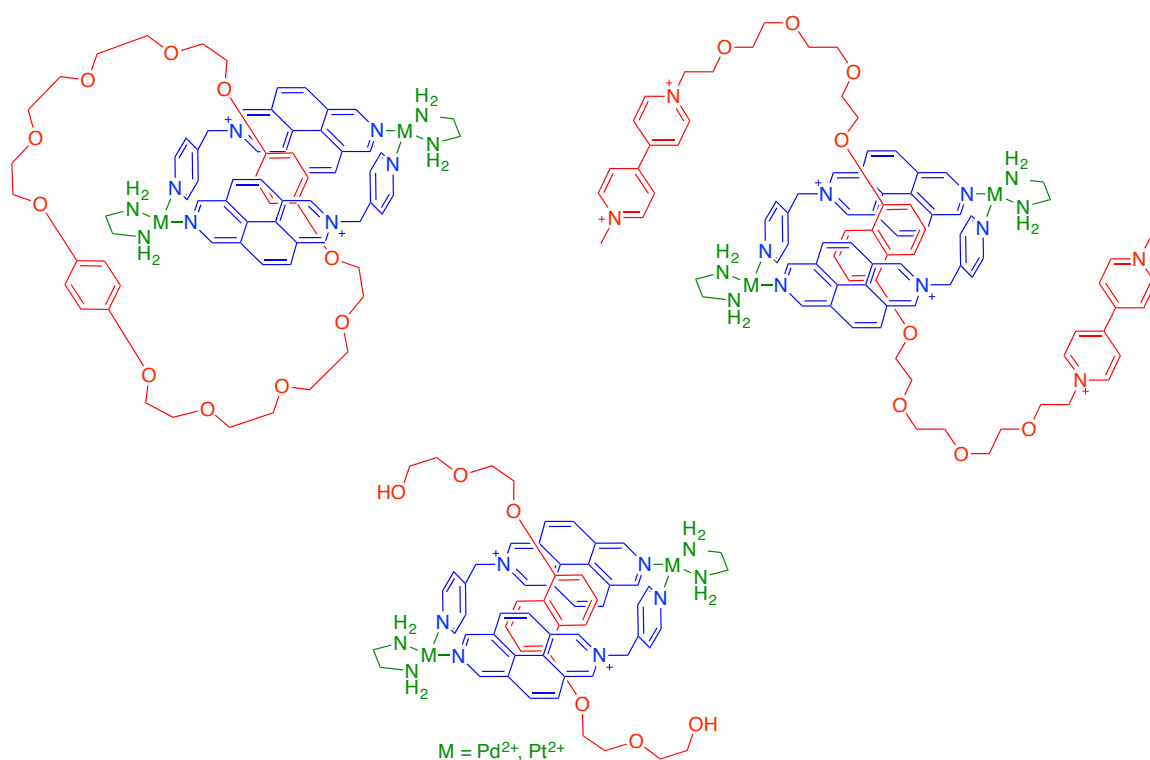


Figura 21. Ejemplos de complejo de inclusión, rotaxano y catenano derivados de la utilización de un metalociclo basado en 2,7-diazapireno como receptor.

- 4) Desarrollo de una estrategia de autoensamblaje dirigida por la coordinación a metales para la obtención de [2]catenanos trimetálicos (**Figura 22**).
- 5) Estudio de la capacidad de dos metalociclos de Pt(II), basados en 2,7-diazapireno, como catalizadores subestequiométricos y reusables para la reacción de S_NAr entre halodinitrobenenos y azida sódica en medio acuoso (**Esquema 18**).

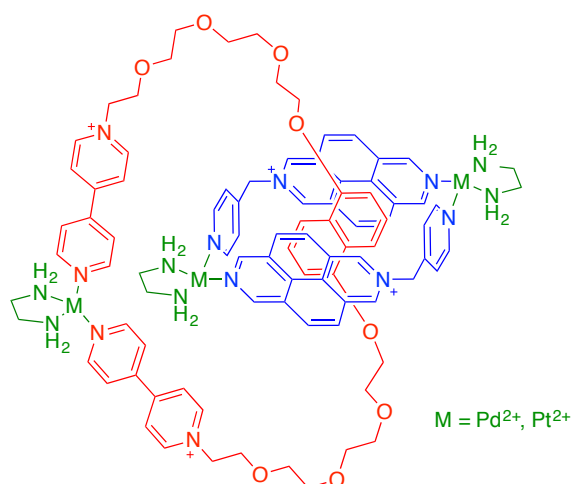
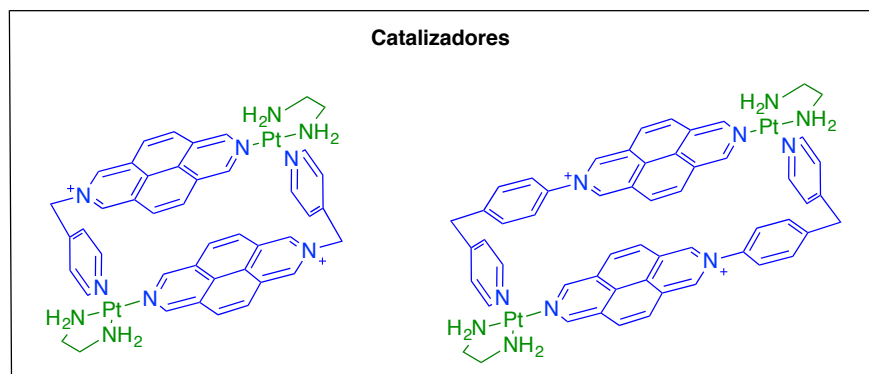
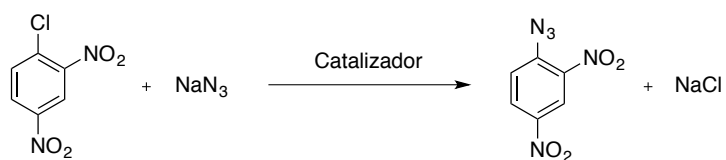


Figura 22. Representación de los [2]catenanos trimetálicos propuestos.



Esquema 18. Reacción de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ modelo de estudio y metalociclos propuestos como catalizadores.

3 Discusión de resultados

La presente discusión de resultados se divide en tres grandes secciones. La primera de ellas expone la síntesis y caracterización de tres ligandos, derivados de 4,4'-bipiridina o de 2,7-diazapireno. Además se estudia el autoensamblaje de dichos ligandos con complejos de Pd(II) y Pt(II) para dar lugar a nuevos metalociclos. En la preparación de los análogos de Pt(II) se aborda el uso de la energía asistida por microondas, pretendiéndose así la labilización temporal de los enlaces cinéticamente inertes Pt(II)-N(piridina). En la segunda sección se presenta el estudio de complejos de inclusión, pseudorotaxanos, rotaxanos y catenanos, resultado del autoensamblaje de dos de los metalociclos descritos en la sección anterior con sustratos derivados de hidroquinona, de 2,7-dioxinaftaleno y de 1,5-dioxinaftaleno. En la última parte de la discusión se describe la aplicación de un metalociclo de Pt(II), derivado de 2,7-diazapireno, en el campo de la inhibición supramolecular.

3.1 Autoensamblaje de nuevos metalociclos con ligandos derivados de 4,4'-bipiridina y de 2,7-diazapireno

Como se ha visto en la *Introducción* de este trabajo, la obtención de la estructura supramolecular deseada puede ser lograda mediante un cuidado diseño del ligando así como de la correcta elección del centro metálico. Así pues, es bastante habitual el empleo de complejos metálicos con algunas de sus posiciones de coordinación protegidas con ligandos orgánicos fuertemente coordinantes, como por ejemplo ligandos quelatantes con grupos amina o fosfina, y ligandos lábiles ocupando el resto de posiciones del complejo de coordinación.

En este apartado se desarrollará el estudio de autoensamblaje de los ligandos **47-49** con los complejos de Pd(II) y Pt(II), **4a** y **4b** respectivamente (*Figura 23*).

En primer lugar se describe la síntesis de los tres ligandos, dos de ellos derivados de 4,4'-bipiridina (**47** y **48**) y un tercer ligando derivado de 2,7-diazapireno (**49**). Junto a estos se presentan los complejos de coordinación de Pd(II) y Pt(II), **4a** y **4b** respectivamente, empleados a lo largo del este trabajo para el autoensamblaje de nuevos metalociclos con los ligandos mencionados.

Los tres ligandos propuestos (**47-49**) presentan algunas características comunes. Todos ellos tienen una estructura angular, facilitada por los grupos metileno, que deberían conducir a estructuras cíclicas en los procesos de autoensamblaje con los centros metálicos **4a** y **4b**. Además, estos ligandos nitrogenados bidentados poseen, al menos, un nitrógeno cargado positivamente, lo que asegura un sistema aromático π -deficiente. Por otra parte, mientras los ligandos **47** y **48** se caracterizan por ser simétricos, el ligando **49** no lo es, lo cual afectará a la geometría de los metalociclos resultantes del autoensamblaje con **4a** y **4b**.

Estos tres ligandos propuestos se diferencian en que, la unidad de 2,7-diazapireno presente en **49**, le confiere ventajas con respecto a los ligandos **47** y **48**, derivados de 4,4'-bipiridina, ya que presenta una mayor superficie aromática, ideal para el establecimiento de interacciones π .

Además, una ventaja de estos ligandos es que se comportan como sales y la naturaleza del anión permite modular la solubilidad de la sal en diferentes disolventes. Así, por ejemplo, aniones pequeños como Cl^- , NO_3^- o Br^- , permiten su disolución en disolventes próticos polares, como agua o metanol, mientras que los iones más polarizables como PF_6^- o BF_4^- los hacen solubles en disolventes orgánicos polares como acetonitrilo, nitrometano o acetona. De este modo, mediante sencillos cambios de contraión, es posible trabajar con dichos ligandos en una amplia variedad de disolventes, haciéndolos muy versátiles en procesos de autoensamblaje.

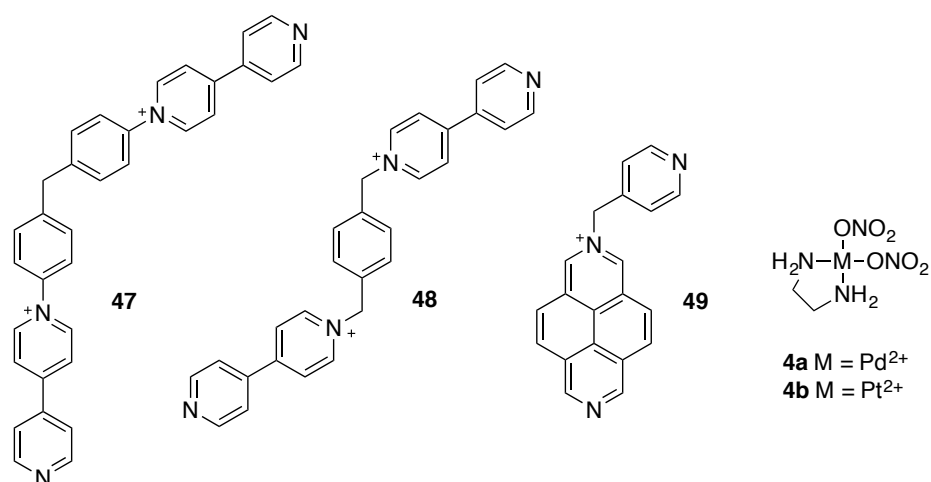
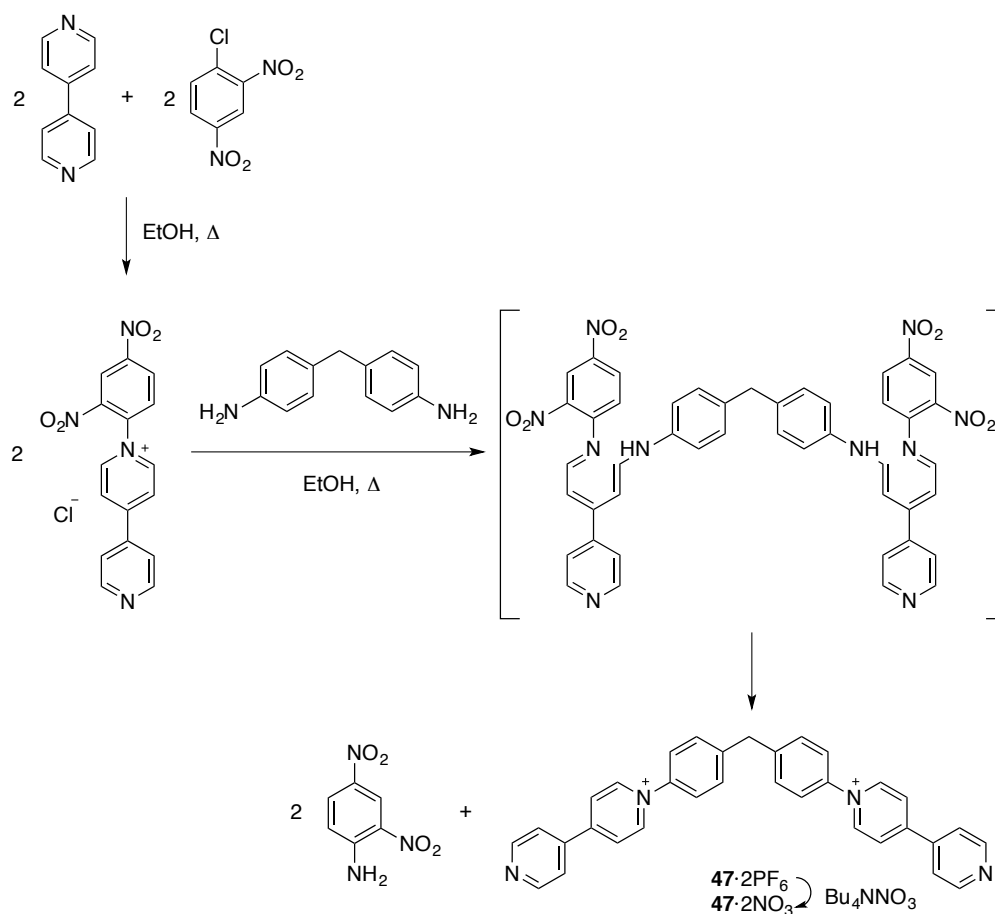


Figura 23. Ligandos (**47-49**) y complejos metálicos (**4a** y **4b**) utilizados en el autoensamblaje de nuevos metalociclos.

3.1.1 Síntesis de los ligandos 47-49

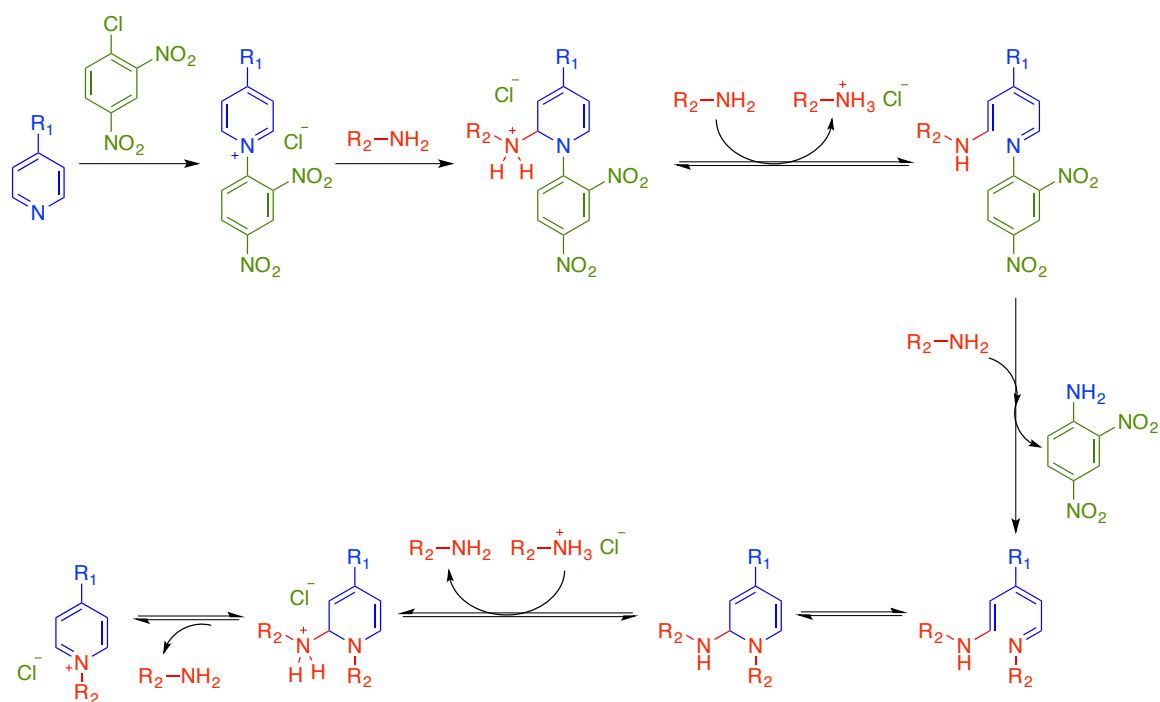
Como se muestra en el *Esquema 19*, el ligando **47** puede ser preparado mediante una reacción de sustitución nucleófila aromática seguida de la reacción de Zincke.^[1] En primer lugar, la reacción de 4,4'-bipiridina con 1-cloro-2,4-dinitrobenceno da lugar a la sal de *N*-(2,4-dinitrofenil)-4,4'-bipiridinio.^[2] Esta sal de Zincke es muy susceptible al ataque nucleófilo debido a la activación del anillo piridínico por la presencia del grupo 2,4-dinitrobencilo. La posterior reacción de la sal de Zincke con 4,4'-metilendianilina da lugar al ligando **47** como sal de cloruro mediante un mecanismo de apertura y cierre del anillo piridínico conocido como mecanismo *ANRORC*, del inglés *Addition of the Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure* (*Esquema 20*).^[3] Debido a que la 4,4'-metilendianilina es más nucleófila que la 2,4-dinitroanilina, la reacción tiene lugar obteniéndose una nueva sal de piridinio. Así, la amina actúa como nucleófilo provocando la apertura del anillo y en las siguientes etapas se produce la regeneración del anillo de piridina y la eliminación de 2,4-dinitroanilina como subproducto.



Esquema 19. Síntesis del ligando **47**.

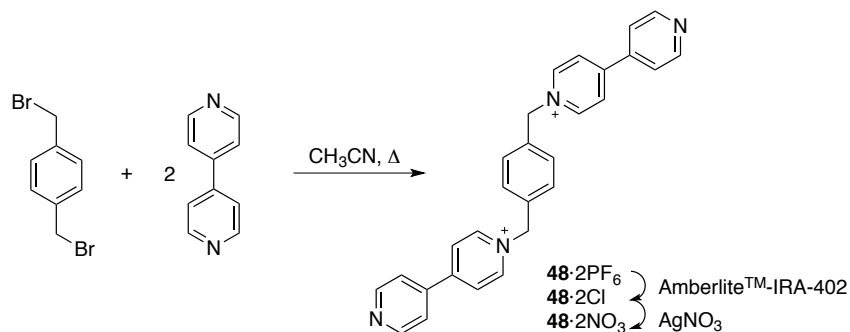
Tras la reacción, el ligando **47** se obtiene como sal de cloruro, soluble en medio acuoso. Sin embargo, para los posteriores procesos de autoensamblaje en medio acuoso es bastante habitual la utilización de los ligandos como sus sales de nitrato, debido a su menor carácter complejante con respecto al ión cloruro, el cual podría competir por la coordinación al metal. Así pues, el tratamiento de **47**·2Cl en agua con KPF₆, permite obtener la sal de hexafluorofosfato **47**·2PF₆, soluble en disolventes orgánicos como acetonitrilo, nitrometano o acetona. La preparación de la sal de nitrato **47**·2NO₃ es posible mediante la adición de nitrato de tetrabutilamonio a una disolución de **47**·2PF₆ en acetonitrilo.

El ligando **47** fue caracterizado mediante espectrometría de masas y RMN, observándose, en esta última, las señales aromáticas correspondientes así como la del grupo metileno. En el espectro de masas se observaron los picos atribuibles a la pérdida de uno y dos aniones para las sales de nitrato y hexafluorofosfato, respectivamente.



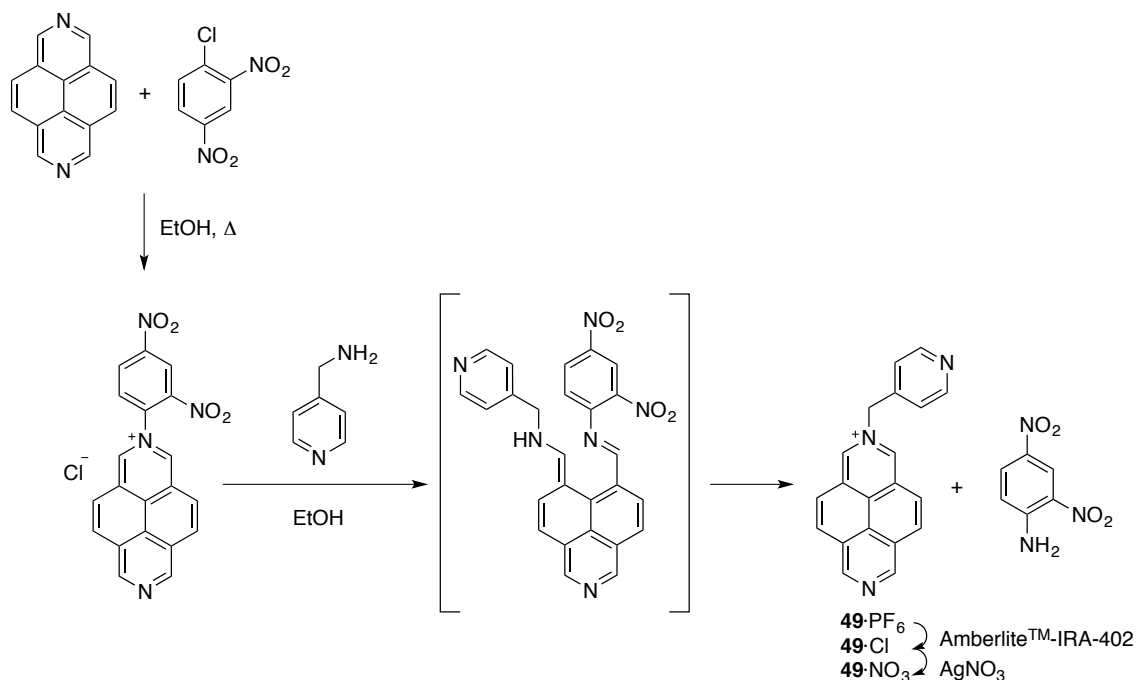
Esquema 20. Mecanismo ANROC (*Addition of the Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure*) para la reacción de Zincke.

El ligando **48** se obtiene como sal de bromuro mediante sustitución nucleófila de los dos átomos de bromo del α,α' -dibromo-*p*-xileno con 4,4'-bipiridina (**Esquema 21**) siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.^[4] El posterior tratamiento de esta sal con una disolución saturada de KPF_6 permite la obtención de $48 \cdot 2PF_6$, cuyo posterior tratamiento con el intercambiador iónico Amberlite™ IRA-402 genera $48 \cdot 2Cl$. En este caso, el cambio de contraión a nitrato se realiza mediante la adición de $AgNO_3$ en cantidad estequiométrica sobre una disolución acuosa del ligando como cloruro. Este intercambio está favorecido por la precipitación de $AgCl$, muy poco soluble en agua. El ligando **48**, como sal de nitrato y hexafluorofosfato, fue caracterizado mediante RMN, confirmando la identidad de la estructura mediante comparación con los datos publicados.



Esquema 21. Síntesis del ligando **48**.^[4]

Por último, la reacción de sustitución nucleófila aromática, empleando 2,7-diazapireno^[5] y 1-cloro-2,4-dinitrobenceno como materiales de partida, da lugar a la sal de Zincke *N*-(2,4-dinitrofenil)-2,7-diazapirenio.^[6] La posterior reacción de esta sal con 4-aminometilpiridina genera el ligando **49** (*Esquema 22*). Mediante posteriores reacciones de metátesis es posible obtener el ligando como su sal de hexafluorofosfato, cloruro o nitrato. El ligando **49** fue caracterizado mediante RMN y espectrometría de masas.



Esquema 22. Síntesis del ligando **49**.

3.1.2 Autoensamblaje de los metalociclos de Pd(II)

La reversibilidad de los enlaces de coordinación entre metales y ligandos garantiza la formación de la estructura termodinámicamente más estable además de su obtención en buen rendimiento.

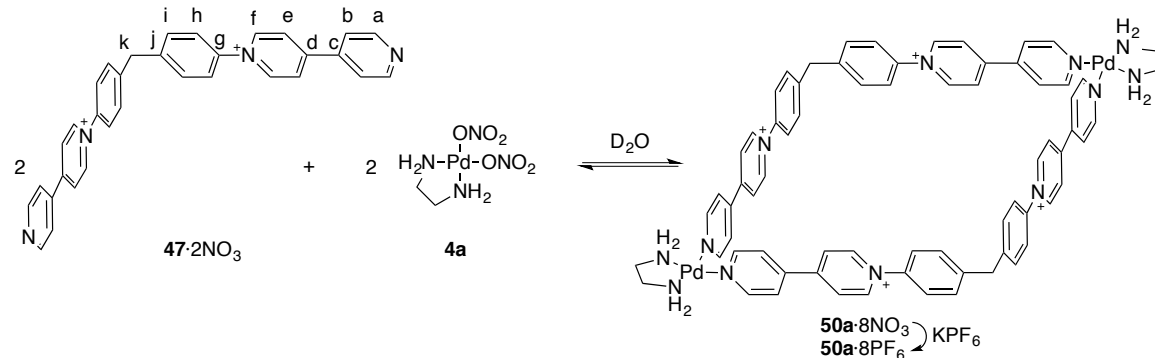
La obtención de los metalociclos propuestos, de forma cuadrada o rectangular es posible, *a priori*, mediante el autoensamblaje de los ligandos **47-49** con el centro metálico planocuadrado de Pd(II) **4a**^[7] (*Figura 23*), que posee dos ligandos lábiles en posiciones *cis*, mientras que las otras dos posiciones están bloqueadas por un quelato con etilendiamina. La labilidad del enlace entre ligandos aromáticos nitrogenados y **4a**, permite alcanzar, a temperatura ambiente y de manera instantánea, la situación de equilibrio entre el correspondiente metalociclo y los componentes que lo forman.

Además del diseño y elección de los bloques de construcción, también ha de tenerse en cuenta la concentración a la cual se ha de trabajar, ya que la formación de la especie metalocíclica solo

tiene lugar en un determinado intervalo de concentración. Este intervalo está comprendido entre un valor máximo, definido por la concentración a la cual las estructuras oligoméricas comienzan a aparecer, debido a que compiten con la especie metalocíclica cerrada por la coordinación al metal, y un valor mínimo, marcado por la aparición de una unidad de ligando coordinada al metal (monómero).^[8]

3.1.2.1 Autoensamblaje de los metalociclos de Pd(II) derivados del ligando 47

La adición a temperatura ambiente de un equivalente del complejo de Pd(II) **4a**, a una disolución de ligando **47**·2NO₃ (2 mM) en D₂O resulta en la formación del metalociclo cuadrangular **50a**·8NO₃ (*Esquema 23*), como se deduce de los experimentos de RMN, al observarse cambios significativos en los desplazamientos químicos de las señales de los protones y carbonos de los ligandos una vez complejados (*Figura 24*).



Esquema 23. Autoensamblaje de los metalociclos **50a**·8NO₃ y **50a**·8PF₆.

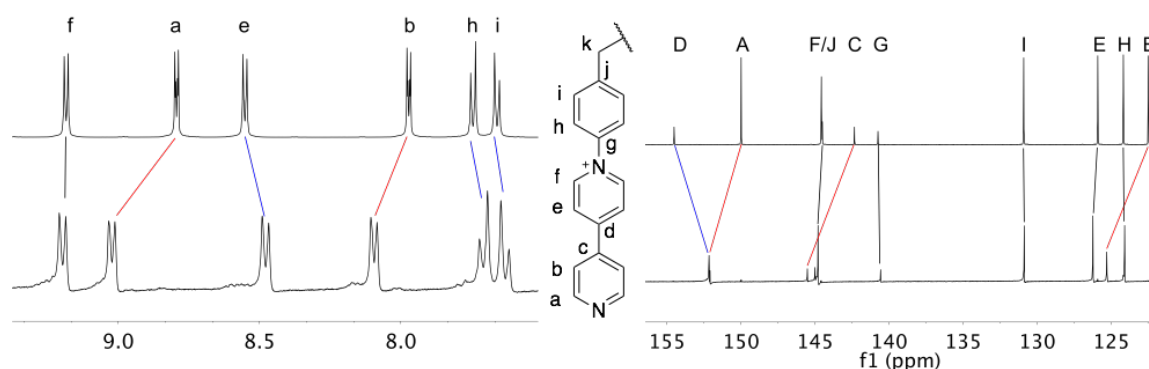


Figura 24. Cambios observados en algunas de las señales de ligando **47**·2NO₃ (arriba) tras la adición de **4a** (abajo). A la izquierda, RMN parcial de ¹H (D₂O, 500 MHz, 25 °C). A la derecha, RMN parcial de ¹³C (D₂O, 125 MHz, 25 °C).

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C (*Figura 24*), muestran los desplazamientos característicos, respecto al ligando libre, de los núcleos del anillo de piridina ($\Delta\delta_{\text{Ha}} = 0.19$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hb}} = 0.08$ ppm), desplazados a campo bajo como resultado de la transferencia de carga desde el anillo piridínico al centro metálico. Como consecuencia de la disminución de densidad electrónica en el anillo de

piridina, sus núcleos aparecen menos apantallados.^[9] El resto de las señales del ligando se apantallan ($\Delta\delta_{\text{He}} = -0.11$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hh}} = -0.08$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hi}} = -0.07$ ppm), consecuencia de la cavidad que se genera tras el ensamblaje del metalociclo. De esta forma, la rotación a lo largo del eje que une los nitrógenos de la bipyridina, provoca el apantallamiento de los átomos de esa región del ligando, los cuales se disponen, al menos temporalmente, hacia el interior de la cavidad hidrofóbica formada. Este apantallamiento lo sufren todos los núcleos, incluidos los que coordinan al centro metálico, pero en algunos casos este efecto no se observa al contrarrestarse con el efecto desapantallante de la coordinación al metal.

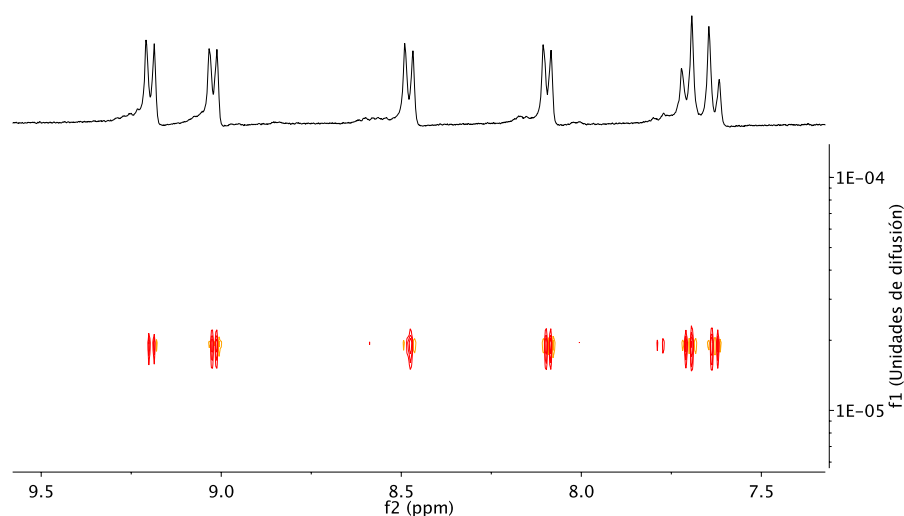


Figura 25. Experimento DOSY (D_2O , 500 MHz, 25 °C), referenciado a la señal del DHO, realizado sobre una disolución equimolar (5 mM) de **47**·2 NO_3 y **4a**.

Por otra parte, el experimento DOSY confirma la formación de una nueva especie distinta al ligando libre. Además, todas las señales resultantes de la adición del complejo **4a** al ligando **47**·2 NO_3 difunden de manera conjunta, indicando que forman parte de una única especie (**Figura 25**). Se observó que la difusión de esta nueva especie es menor que la del ligando libre, de modo que puede concluirse que se trata de una especie con un radio hidrodinámico mayor, y por tanto asumir que es más grande que el ligando **47**·2 NO_3 .^[10]

En procesos de autoensamblaje el factor entálpico favorece la formación de estructuras cíclicas, frente a la formación de oligómeros lineales, debido al mayor número de interacciones energéticamente favorables por unidad autoensamblada.^[11] Esto, junto al empleo de una estequiometría 1:1 entre el ligando y el centro metálico, hace que las únicas estructuras metalocíclicas posibles resultado del autoensamblaje sean, o bien una estructura formada por dos centros metálicos y dos ligandos, semejando una forma cuadrangular, o bien alguna otra estructura cíclica con un mayor número de subunidades.

Por otra parte, entrópicamente la formación de ciclos pequeños está más favorecida frente a la formación de ciclos mayores, debido a que el coste energético asociado a la pérdida de grados de

libertad de los componentes de la estructura autoensamblada es menor en sistemas con menos subunidades.^[11a]

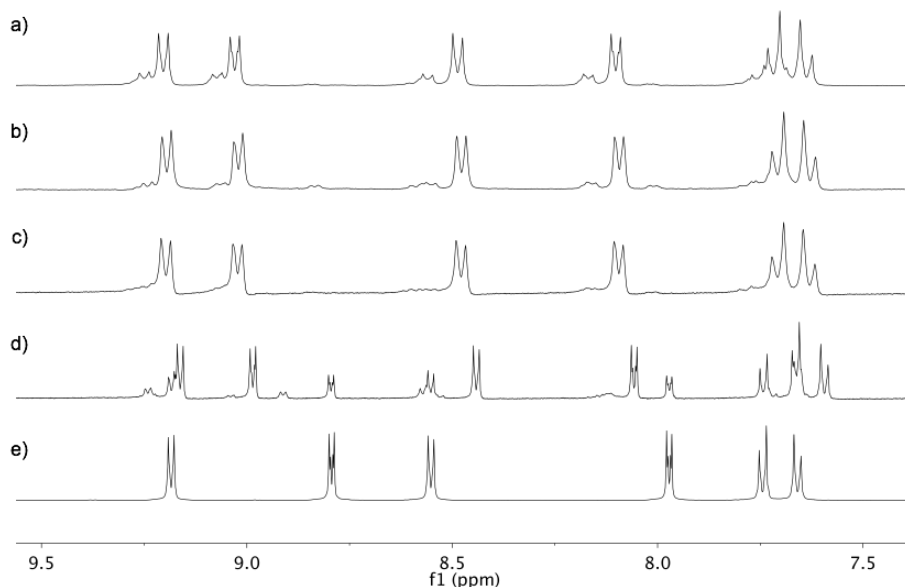


Figura 26. Espectros parciales de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz, 25 °C) de una disolución equimolar de $47 \cdot 2\text{NO}_3$ y **4a** a diferentes concentraciones: a) 10 mM, b) 5 mM, c) 2 mM, d) 0.5 mM; e) ligando $47 \cdot 2\text{NO}_3$.

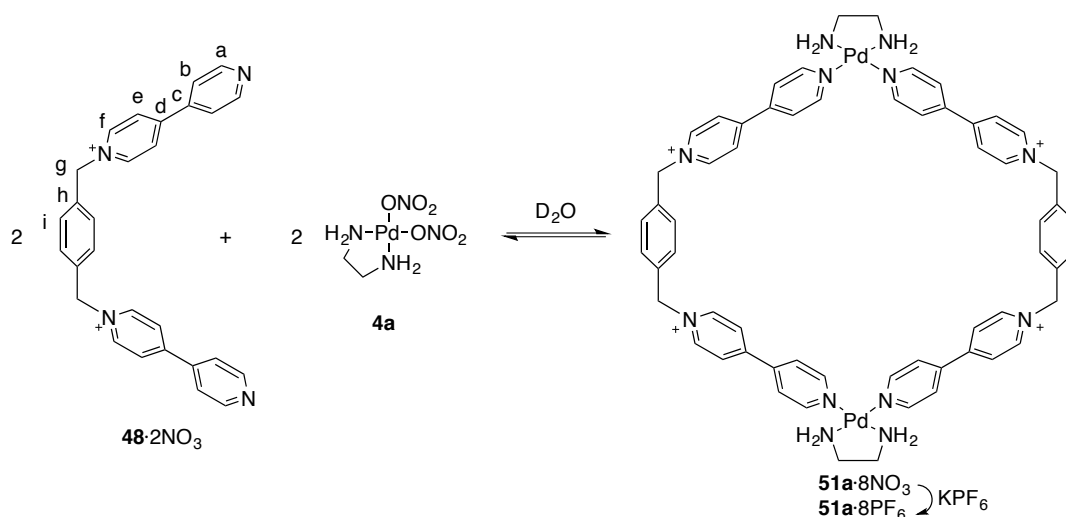
Con el objetivo de confirmar la identidad de la estructura metalocíclica resultante del autoensamblaje de $47 \cdot 2\text{NO}_3$ y **4a**, se llevó a cabo un experimento de dilución, partiendo de una disolución equimolar de ligando y de complejo metálico (10 mM en cada componente). De este modo, en el caso de existir un equilibrio entre varias especies, este se vería perturbado por la dilución, desplazándose a favor de las especies de menor tamaño. Los resultados, expuestos en la **Figura 26**, muestran la existencia de una especie mayoritaria al trabajar con concentraciones, referidas a los componentes de partida, comprendidas entre 10 mM y 0.5 mM. A 10 mM se aprecian otras señales de baja intensidad atribuidas a la formación de oligómeros, los cuales comienzan a disminuir con la dilución de la muestra, desapareciendo completamente a 2 mM, concentración a la cual se observa solo la presencia de metalociclo. A concentraciones menores, por ejemplo a 0.5 mM, el metalociclo comienza a disociarse observándose además las señales características del ligando libre. Así pues, se confirma que lo que existe es un equilibrio entre el metalociclo y sus componentes de partida y no entre especies autoensambladas de diferente tamaño.

Por lo tanto, se puede considerar que este nuevo metalociclo posee una estructura cuadrangular, al ser la especie cíclica contenedora del menor número de componentes de partida, y cuya disociación da lugar inmediatamente al ligando libre y no a otra estructura autoensamblada más pequeña. Además, el metalociclo se obtiene como única especie al trabajar con concentraciones de los componentes de partida de 2 mM.

Con el fin de estudiar el comportamiento del sistema metalocíclico autoensamblado en medio orgánico, una disolución acuosa de **50a**·8NO₃ fue tratada con un exceso de KPF₆, produciéndose la precipitación de un sólido que, tras ser disuelto en nitrometano dio lugar al metalociclo de Pd(II) **50a**·8PF₆ (*Esquema 23*). Al igual que ocurría con su análogo **50a**·8NO₃, los espectros de RMN de ¹H y ¹³C del metalociclo, como sal de hexafluorofosfato en nitrometano, muestran cambios en los desplazamientos químicos del ligando que apoyan la formación del metalociclo. Del mismo modo, los experimentos de dilución llevados a cabo sobre una disolución de **50a**·8PF₆ en nitrometano, dieron resultados similares a los de **50a**·8NO₃, produciéndose el autoensamblaje del metalociclo como único producto al trabajar con concentraciones de los componentes de partida iguales a 2 mM. Concentraciones por encima de este valor dan lugar a la formación adicional de oligómeros, mientras que concentraciones inferiores provocan el desensamblaje del metalociclo a favor de sus componentes. Así, se comprueba que el autoensamblaje del metalociclo tiene lugar tanto en medio acuoso como en disolventes orgánicos. Además, la labilidad del enlace de coordinación Pd-(N)piridina, hace que todas las especies estén en equilibrio, produciéndose el autoensamblaje bajo estricto control termodinámico, de manera inmediata y eficaz. Como contrapartida a la labilidad a la que se ha aludido, las especies resultantes también lo son, dificultando su caracterización mediante espectrometría de masas.

3.1.2.2 Autoensamblaje de los metalociclos de Pd(II) derivados del ligando **48**

La adición de un equivalente de complejo de Pd(II) **4a** a una disolución de ligando **48**·2NO₃ en D₂O conduce a la formación de **51a**·8NO₃ (*Esquema 24*).



Esquema 24. Autoensamblaje de los metalociclos **51a**·8NO₃ y **51a**·8PF₆.

De los experimentos de RMN de ¹H, ¹³C y RMN en 2D se deduce la formación de una nueva especie muy simétrica, compatible con la formación del metalociclo **51a**·8NO₃. Como en el caso anterior, el autoensamblaje del metalociclo provoca el desplazamiento a campo bajo de las señales

de los protones de los anillos piridínicos que coordinan al metal ($\Delta\delta_{\text{Ha}} = 0.2$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hb}} = 0.12$ ppm) junto con el desplazamiento a campo alto de algunos otros núcleos ($\Delta\delta_{\text{He}} = -0.07$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hi}} = -0.07$ ppm). Es decir, se detectan los efectos característicos, ya descritos, de la formación de una estructura macrocíclica (**Figura 27**).

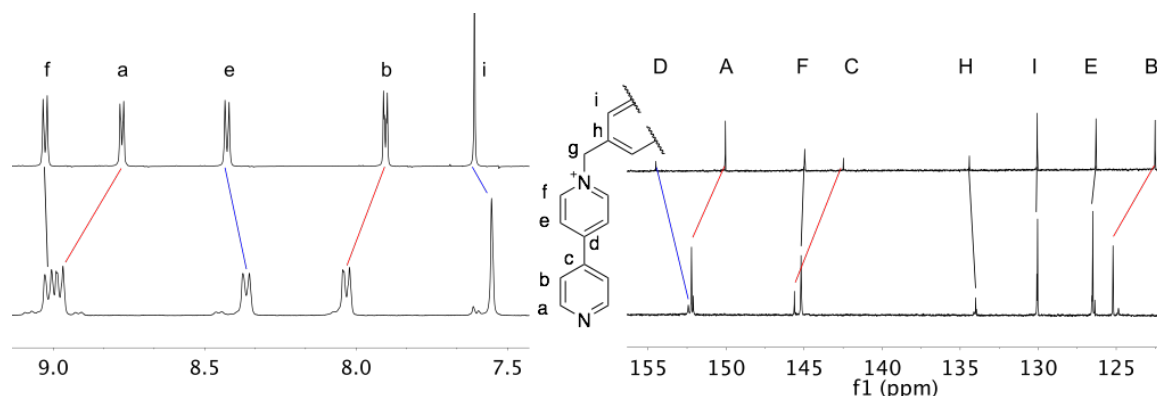


Figura 27. Cambios observados en algunas de las señales de ligando **48**·2NO₃ (arriba) tras la adición de **4a** (abajo). A la izquierda, RMN parcial de ¹H (D₂O, 500 MHz, 25 °C). A la derecha, RMN parcial de ¹³C (D₂O, 125 MHz, 25 °C).

De nuevo, los experimentos DOSY confirman la formación de una nueva especie más grande y distinta al ligando libre. Por otra parte, el análisis de la variación del proceso de autoensamblaje con la dilución (**Figura 28**), mostró los productos del autoensamblaje al trabajar con una concentración de los componentes de partida, **48**·2NO₃ y **4a**, comprendida entre 20 y 1.25 mM. Por debajo de 1.25 mM comienza a apreciarse la aparición de ligando libre. Al igual que en el caso anterior, se confirma la existencia de un equilibrio entre el metalociclo ensamblado y sus componentes de partida, desplazado hacia el autoensamblaje del metalociclo, especie termodinámicamente más estable.

La adición de un exceso de KPF₆ a una disolución acuosa de **51a**·8NO₃ da lugar a un precipitado blanco soluble en disolventes orgánicos, tales como acetonitrilo o nitrometano, obteniéndose el metalociclo análogo como sal de hexafluorofosfato, **51a**·8PF₆. Su espectro de RMN de ¹H muestra cambios significativos en las señales respecto a las del ligando, tal y como se describió en el autoensamblaje de la estructura metalocíclica **51a**·8NO₃ en agua. El estudio de la dependencia del proceso de autoensamblaje frente a la concentración también dio resultados similares a los encontrados en medio acuoso, sin embargo, en este caso, al trabajar en un medio orgánico como el acetonitrilo, la competencia entre las moléculas de disolvente orgánico y las de ligando por la coordinación al centro metálico es mayor que en el caso del agua, de modo que la aparición de ligando libre se pone de manifiesto a una concentración, de los componentes de partida, mayor que cuando se trabaja en agua. El proceso de autoensamblaje en acetonitrilo está desplazado hacia la formación del metalociclo cuando las concentraciones de ligando y metal se sitúan entre 50 y 5 mM.

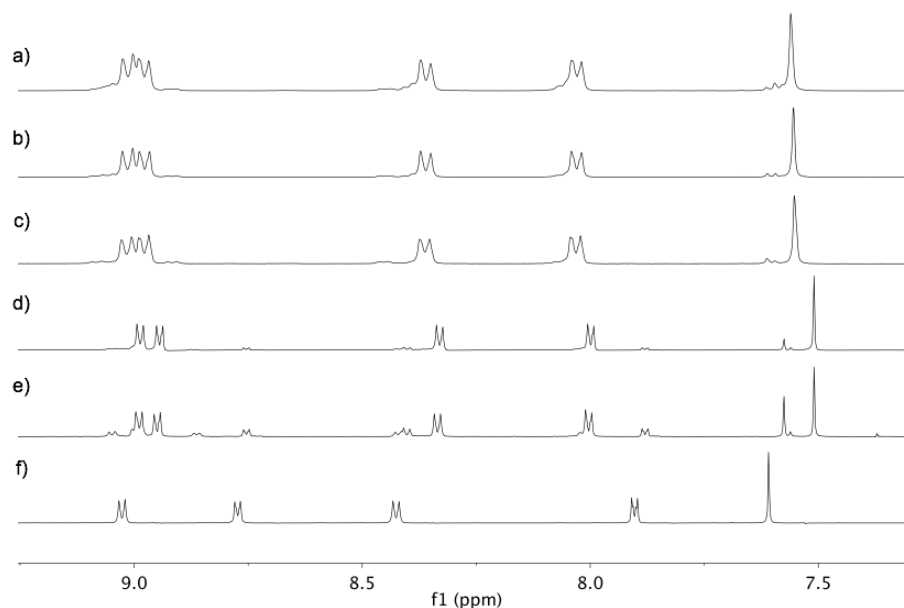


Figura 28. Espectros parciales de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz, 25 °C) de una disolución equimolar de $48 \cdot 2\text{NO}_3$ y **4a** a diferentes concentraciones: a) 20 mM, b) 10 mM, c) 5 mM, d) 1.25 mM, e) 0.625 mM; f) ligando $48 \cdot 2\text{NO}_3$.

Ha de considerarse que la estequiometría 1:1 entre el ligando y el complejo podría dar lugar a diversas estructuras cíclicas, distintas a la del metalociclo **51**, y que diferirían en el número de subcomponentes implicados en su autoensamblaje (dímeros o tetrámeros cíclicos). Desafortunadamente, debido a la labilidad del enlace de coordinación Pd-N(piridina), no fue posible descartar otras estructuras distintas de la metalocíclica **51** propuesta. Como se verá más adelante, este inconveniente fue solventado al preparar el metalociclo análogo de Pt(II), el cual permitió la elucidación de su estructura a través de espectrometría de masas de alta resolución.

Con el fin de apoyar la formación de la estructura dimérica **51**, se llevaron a cabo estudios computacionales por medio de cálculos DFT (B3LYP).^[12] Para los átomos del ligando se usó el conjunto base 6-311G(d), mientras que para los átomos de Pd se hizo uso del potencial efectivo de la base de Wadt y Hay (Los Alamos ECP) incluido en el conjunto base LanL2DZ.^[13] Los resultados sugirieron la formación de la estructura dimérica, en la cual se mantiene el entorno de coordinación planocuadrado alrededor del ión metálico central, dando lugar a una estructura con forma de hexágono (**Figura 29**).

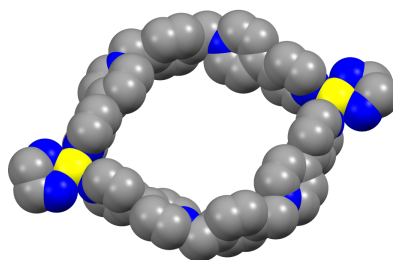
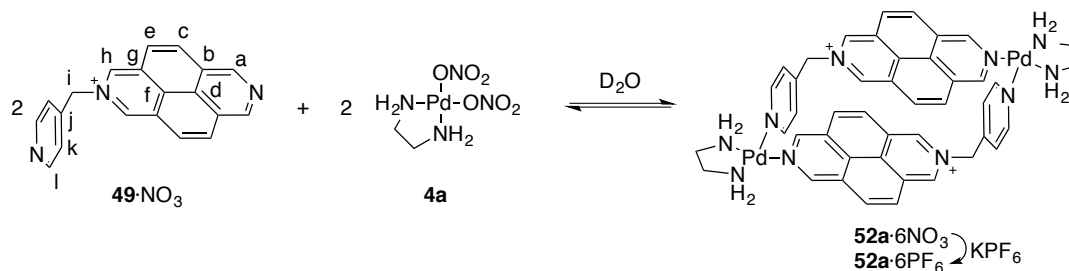


Figura 29. Representación de la estructura del metalociclo **51a** obtenida mediante cálculos computacionales.

3.1.2.3 Autoensamblaje de los metalociclos de Pd(II) derivados del ligando **49**

La adición de un equivalente de complejo de Pd(II) **4a** a una disolución 5 mM de **49**·NO₃ en D₂O a temperatura ambiente, da lugar a cambios inmediatos en los espectros de RMN de ¹H y ¹³C (**Figura 30**), consistentes con el autoensamblaje del metalociclo **52a**·6NO₃ (**Esquema 25**). Estas variaciones son similares a las observadas para los metalociclos anteriores, es decir, desapantallamiento de los núcleos próximos al punto de coordinación ($\Delta\delta_{Ha} = 0.07$ ppm, $\Delta\delta_{Hk} = 0.41$ ppm, $\Delta\delta_{Hl} = 0.37$ ppm), y apantallamiento de los otros núcleos por la formación de una cavidad interna ($\Delta\delta_{Hc} = -0.25$ ppm, $\Delta\delta_{He} = -0.35$ ppm, $\Delta\delta_{Hh} = -0.11$ ppm) (**Figura 30**).



Esquema 25. Autoensamblaje de los metalociclos **52a**·6NO₃ y **52a**·6PF₆.

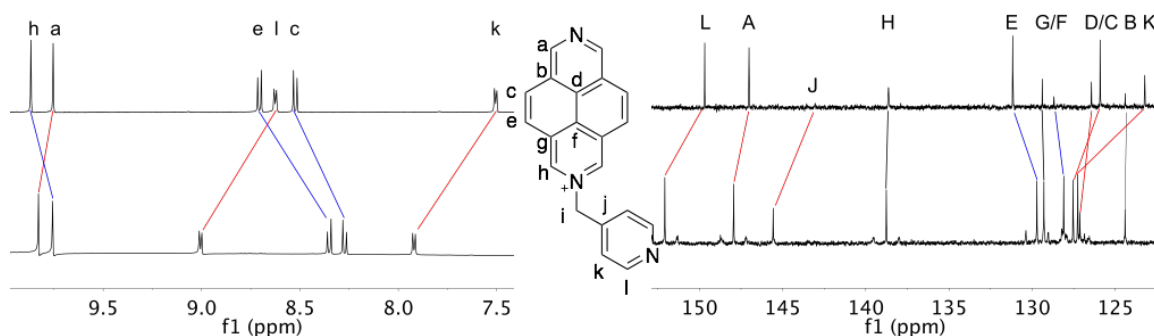


Figura 30. Cambios observados en algunas de las señales de ligando **49**·NO₃ (arriba) tras la adición de **4a** (abajo). A la izquierda, RMN parcial de ¹H (D₂O, 500 MHz, 25 °C). A la derecha, RMN parcial de ¹³C (D₂O, 125 MHz, 25 °C).

En el experimento de dilución se observa que las señales no muestran ningún tipo de variación en su desplazamiento químico, incluso a concentraciones muy bajas, produciéndose el autoensamblaje del metalociclo al trabajar con concentraciones de los componentes de partida comprendidas entre 10 y 0.31 mM. Por encima de este rango comienzan a observarse algunas señales correspondientes a especies oligoméricas.

Los experimentos DOSY confirman la formación de una única especie y de tamaño mayor que el ligando libre (**Figura 31**).

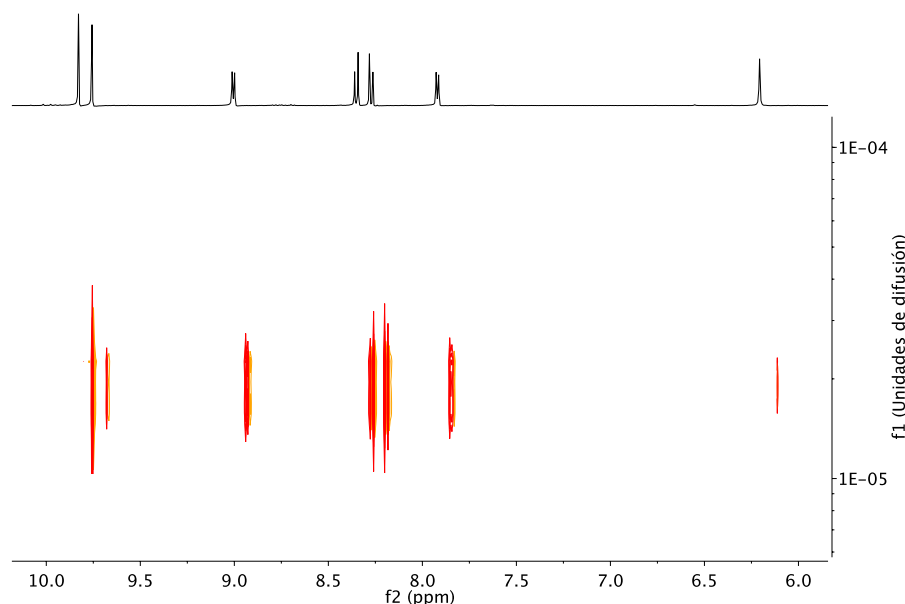


Figura 31. Experimento DOSY (D_2O , 500 MHz, 25 °C), referenciado a la señal del DHO, realizado sobre una disolución equimolar (5 mM) de **49**· NO_3 y **4a**.

Como en los metalociclos anteriores, la adición de exceso de KPF_6 sobre una disolución acuosa de **52a**· $6NO_3$ da lugar a un precipitado soluble en disolventes orgánicos tales como acetonitrilo o nitrometano. Sin embargo, solo la utilización de nitrometano permite el autoensamblaje del metalociclo como sal de hexafluorofosfato, observándose los desplazamientos característicos en las señales de RMN de la supramolécula formada respecto a las del ligando libre. La diferencia observada en el comportamiento de ambos disolventes orgánicos se explica como consecuencia del mayor carácter complejante del acetonitrilo respecto al nitrometano.

Nuevamente, el estudio de la dependencia del proceso de autoensamblaje frente a la concentración da resultados similares a los encontrados en medio acuoso, observándose que el equilibrio está desplazado hacia la formación del metalociclo a concentraciones de ligando y complejo metálico situadas entre 10 y 0.08 mM, no llegándose a detectar la aparición de ligando libre a concentraciones inferiores a 0.08 mM, debido a que se está trabajando en el límite de sensibilidad del espectrómetro de RMN.

3.1.3 Autoensamblaje de los metalociclos de Pt(II) mediante energía asistida por microondas

El estudio de los factores que influyen en el proceso de autoensamblaje de los metalociclos de Pd(II) (concentración, polaridad del medio, *pH*, etc.), facilita la optimización de las condiciones en la síntesis de los metalociclos análogos de Pt(II). En estos últimos, a diferencia de los análogos de Pd(II), la inercia cinética del enlace Pt-N a temperatura ambiente permite la caracterización de las especies formadas mediante técnicas como la espectrometría de masas, lo cual resulta muy difícil para las especies de Pd(II).^[14]

A continuación se presenta el uso de la energía asistida por microondas en la obtención eficiente de metalociclos de Pt(II) descritos por primera vez en este y otros trabajos.

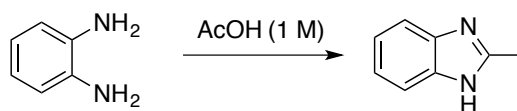
Como ya se ha comentado en la **Introducción** de este trabajo, algunos enlaces Pt-N son cinéticamente inertes a temperatura ambiente. Sin embargo, esta inercia cinética puede ser superada bajo ciertas condiciones de reacción para alcanzar el control termodinámico. Este comportamiento dual ha constituido la base de la estrategia conocida como *molecular lock*,^[15] desarrollada por Fujita y col. La aplicación de un estímulo permite la labilización temporal del enlace Pt-N, haciendo posible el autoensamblaje de la estructura de Pt bajo condiciones de control termodinámico. El cese de dicho estímulo lleva de nuevo a la inercia cinética del enlace Pt-N y por tanto, la estructura que ha sido ensamblada de manera termodinámica, permanece a pesar de la cancelación del estímulo. Diversos grupos de investigación han publicado métodos para la labilización temporal del enlace Pt-N(piridina). Entre estos métodos se encuentran la utilización de sales,^[15] el empleo de luz ultravioleta,^[16] el uso de dadores de enlace de hidrógeno^[17] o condiciones en ausencia de disolvente.^[18] Sin embargo, los intentos realizados, en concreto haciendo uso de sales o del procedimiento en ausencia de disolventes, han resultado infructuosos para la síntesis de los metalociclos de Pt(II) desarrollados por nuestro grupo de investigación. Por otro lado, la irradiación ultravioleta solo es aplicable a ligandos con determinadas características estructurales, dejando como única opción la obtención de los metalociclos de Pt mediante calentamiento prolongado. Por tanto, el desarrollo de un protocolo de síntesis de los metalociclos de Pt(II) eficiente y sencillo se planteaba como un reto deseable.

3.1.3.1 Introducción a la síntesis mediante energía asistida por microondas

Las microondas son un tipo de radiación electromagnética cuyas longitudes de onda varían entre 1 mm y 1 m (correspondiente a frecuencias de entre 0.3 y 300 GHz). Su interacción con disolventes polares o iones en el medio genera calor gracias a los mecanismos de *calentamiento dieléctrico por rotación dipolar* o *conducción iónica* respectivamente.

La utilización de microondas en química inorgánica no se produjo hasta finales de la década de los 70 y en química orgánica hasta el año 1986,^[19] debido a la falta de reproducibilidad y a la

escasez de conocimientos acerca del calentamiento producido. Sin embargo, desde mediados de los 90 ha habido un significativo incremento en el número de ejemplos en síntesis, basados en la utilización de microondas, debido al creciente interés en la reducción de los tiempos de reacción de las reacciones llevadas a cabo bajo condiciones térmicas (*Tabla 1*).^[20]



Esquema 26. Síntesis de 2-metilbencimidazol.^[21]

Tabla 1. Efectos térmicos de microondas en la síntesis de 2-metilbencimidazol.^[21]

CALENTAMIENTO	TEMPERATURA	PRESIÓN	TIEMPO
Convencional	25 °C	-	9 semanas
Convencional	60 °C	-	3 días
Convencional	100 °C	-	5 horas
Microondas	130 °C	2 bares	1 hora
Microondas	160 °C	4 bares	10 minutos
Microondas	270 °C	29 bares	1 segundo

Hasta la introducción de las microondas en síntesis orgánica, e incluso hoy en día, la mayoría de las reacciones orgánicas se han llevado a cabo usando métodos de calentamiento convencional, como baños de aceite o arena, o mantas calefactoras. Sin embargo, estas técnicas son lentas y permiten la existencia de gradientes de temperatura en la mezcla de reacción, lo que puede resultar en un sobrecalentamiento y, como consecuencia, en la descomposición de los productos o de los reactivos. En contraste, en el calentamiento asistido por microondas, estas son introducidas directamente en la mezcla de reacción desde la fuente de energía, traspasando las paredes del recipiente y calentando únicamente los reactivos y el disolvente. De este modo, la temperatura en la mezcla de reacción se incrementa de manera uniforme, originando menos subproductos y evitando la descomposición de los productos de reacción o de los reactivos. Si además se trabaja con sistemas presurizados, es posible lograr un incremento de la temperatura por encima del punto de ebullición del disolvente.^[20b]

Desde la aparición en la bibliografía de las primeras síntesis usando energía de microondas, ha existido mucha controversia y no han cesado los debates acerca de si los efectos observados son puramente térmicos o si existe algún otro efecto específico, o no térmico, asociado a las microondas. Hoy en día se ha demostrado que el resultado de una transformación química viene

determinado únicamente por la temperatura del medio de reacción, y que la potencia de la energía de microondas aplicada no tiene influencia alguna en el control de la reactividad, sino tan solo en la velocidad de calentamiento del proceso. Los efectos no térmicos de las microondas son simplemente un mito, resultado de errores experimentales en las medidas de la temperatura y de la agitación de la mezcla de reacción.^[22] Por tanto, los efectos de las reacciones llevadas a cabo con microondas pueden ser explicados por fenómenos puramente térmicos y cinéticos, y ser clasificados como *efectos térmicos de las microondas*.^[23]

Actualmente, la energía de microondas es una técnica muy poderosa en síntesis orgánica, y cada vez se tiende más a utilizar esta metodología en combinación con métodos menos dañinos para el medio ambiente, como el empleo de disolventes benignos, condiciones en ausencia de disolvente, etc.^[20c]

3.1.3.2 *Diseño y desarrollo de una estrategia para el autoensamblaje de supraestructuras de Pt(II) mediante el uso de energía de microondas*

En este contexto, es bien sabido que el uso de la síntesis asistida por microondas disminuye los tiempos de reacción en procesos llevados a cabo bajo condiciones térmicas.^[20, 24] Así pues, se ha diseñado un sencillo protocolo, empleando energía asistida por microondas, para la síntesis en medio acuoso de las estructuras autoensambladas derivadas de los ligandos mostrados en la **Figura 32**, con el objetivo de reducir los largos tiempos de reacción necesarios en todos los casos descritos con anterioridad. Así, el protocolo diseñado fue probado con un conjunto significativo de ligandos (**32**·NO₃, **34**·NO₃, **35**·NO₃, **14** y **53**), cuya preparación de los respectivos metalociclos en condiciones térmicas ya había sido descrita en la bibliografía. Asimismo, se aplicó la metodología para la obtención de nuevos metalociclos de Pt(II) derivados de los ligandos **47**·2NO₃, **48**·2NO₃ y **49**·NO₃.

En cuanto a las condiciones del protocolo diseñado, se asumió en primer lugar que el autoensamblaje de los metalociclos de Pt(II) se produciría en rangos de concentraciones similares a los ya establecidos con anterioridad para sus análogos de Pd(II). De este modo, los experimentos se realizaron a concentraciones de los componentes de partida comprendidas entre 5 y 20 mM, condiciones que permitirían probar las limitaciones del método en lo referente a las condiciones de dilución. Por otra parte, la temperatura de reacción fue programada a 150 °C, mayor que el calentamiento convencional e inferior a la temperatura de descomposición de los ligandos.

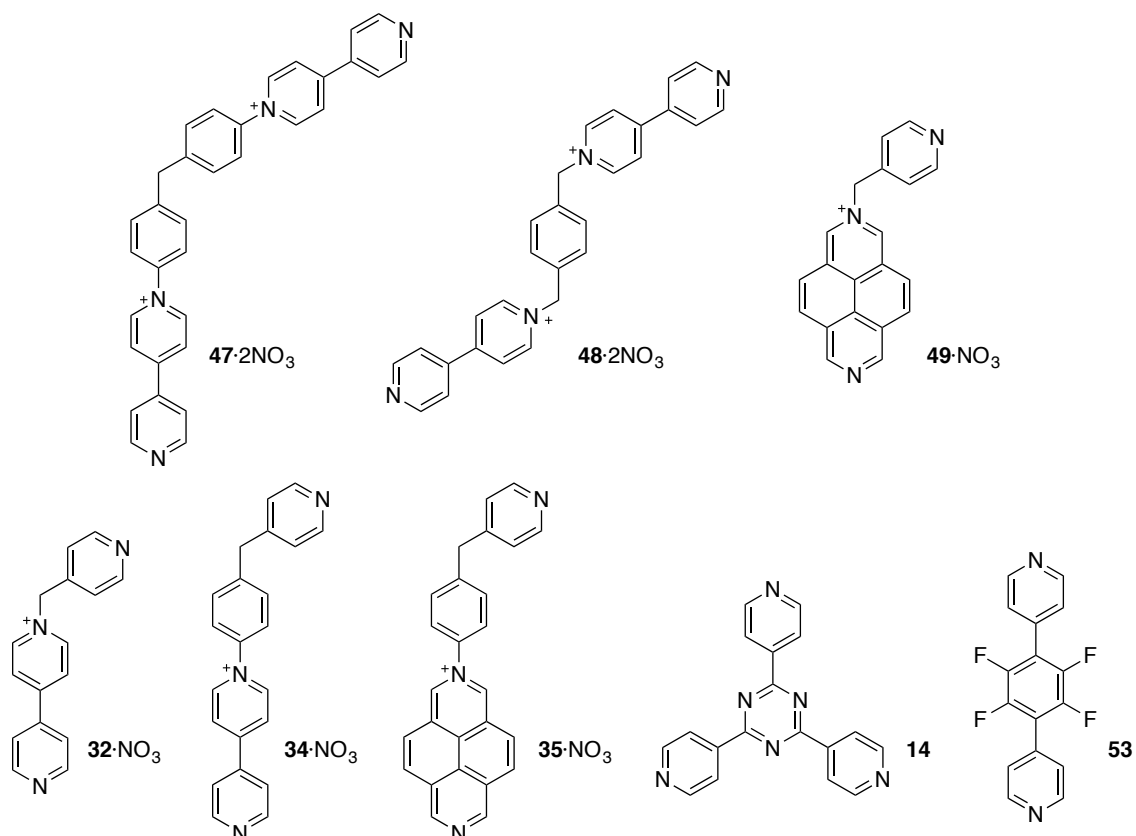


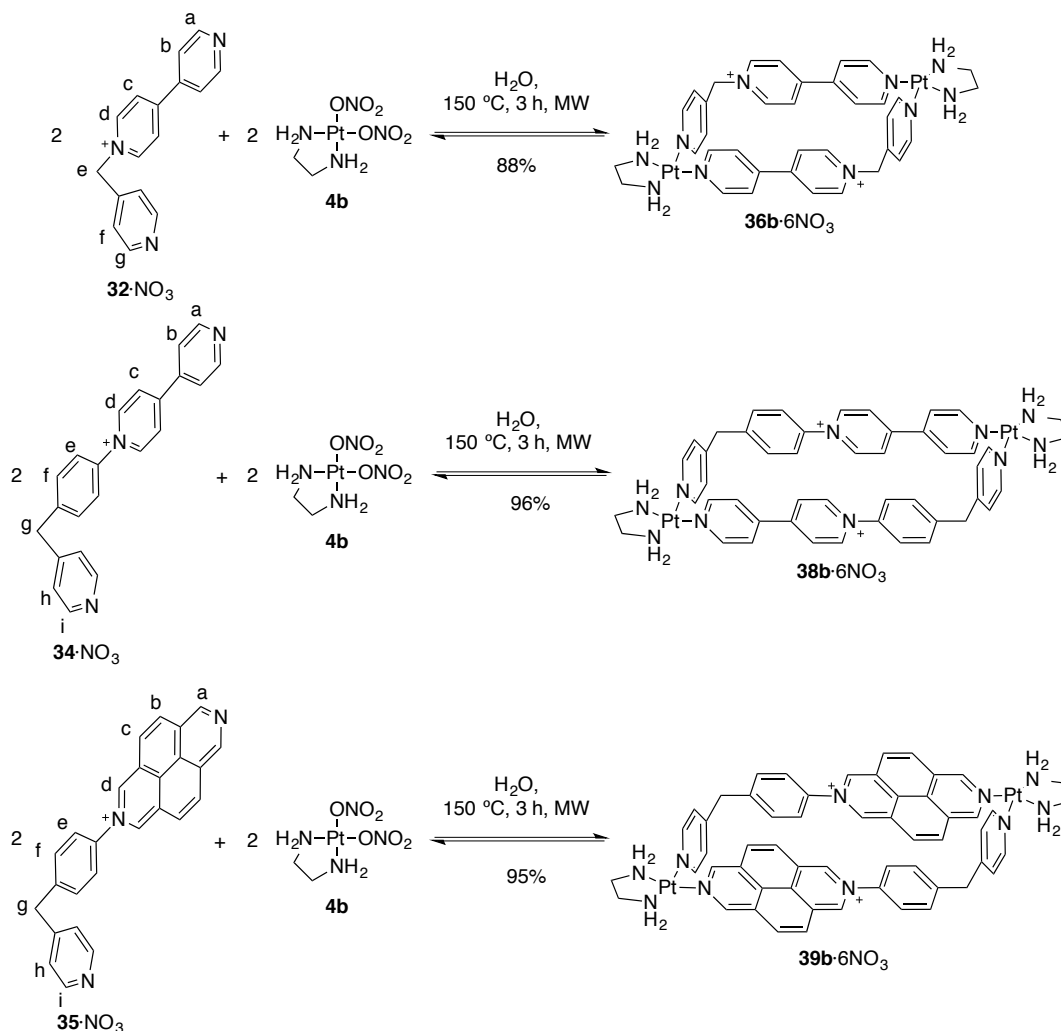
Figura 32. Ligandos sobre los que se ha probado la eficiencia de la energía asistida por microondas para el autoensamblaje de las respectivas supraestructuras de Pt(II).

Tabla 2. Condiciones de reacción para la preparación de los metalociclos **36b**·6NO₃, **38b**·6NO₃ y **39b**·6NO₃ mediante energía de microondas y calentamiento convencional.

Tipo de calentamiento		Irradiación con microondas			Calentamiento convencional		
LIGANDO	ESTRUCTURA	Tiempo (h)	T (°C)	c (mM) ^a	Tiempo (días)	T (°C)	c (mM) ^a
32·NO ₃	36b·6NO ₃	3	150	5	7	100	10
		3	150	20			
34·NO ₃	38b·6NO ₃	3	150	5	4	100	2
		4	150	20			
35·NO ₃	39b·6NO ₃	3	150	5	8	100	4.6

^a Las concentraciones están expresadas como concentraciones de los componentes de partida (ligando y complejo de Pt(II) **4b**).

En las condiciones descritas aplicando energía de microondas, los metalociclos objetivo **36b**·6NO₃,^[25] **38b**·6NO₃^[26] y **39b**·6NO₃^[27] se obtuvieron con excelentes rendimientos (*Esquema 27*), así como con características espectroscópicas idénticas a las de los preparados mediante calentamiento convencional en H₂O a 100 °C durante días (*Tabla 2*).



Esquema 27. Metalociclos **36b**·6NO₃, **38b**·6NO₃ y **39b**·6NO₃ obtenidos mediante la metodología de energía asistida por microondas.

Con el objetivo de probar el efecto positivo de las microondas, se compararon estos resultados con los obtenidos mediante calentamiento convencional en un tubo sellado sumergido en un baño de aceite empleando las mismas condiciones, es decir calentamiento a 150 °C durante 3 horas. Los resultados mostraron que en este último caso no se formaban los productos puros, y en su lugar se obtenía una mezcla compleja de productos cinéticos (como se ejemplifica en la *Figura 33* para la síntesis del metalociclo **38b**·6NO₃). Incluso después de calentar convencionalmente a 100 °C durante 14 horas, no se detectaron especies discretas ni puras en la mezcla de reacción.

Por otra parte, se realizó un estudio para determinar el tiempo en el que se completan las reacciones estudiadas cuando se llevan a cabo con energía de microondas. En este caso se observa que antes de las 3 horas no se obtiene el producto termodinámicamente más estable (metalociclo) con la suficiente pureza (**Figura 34**).

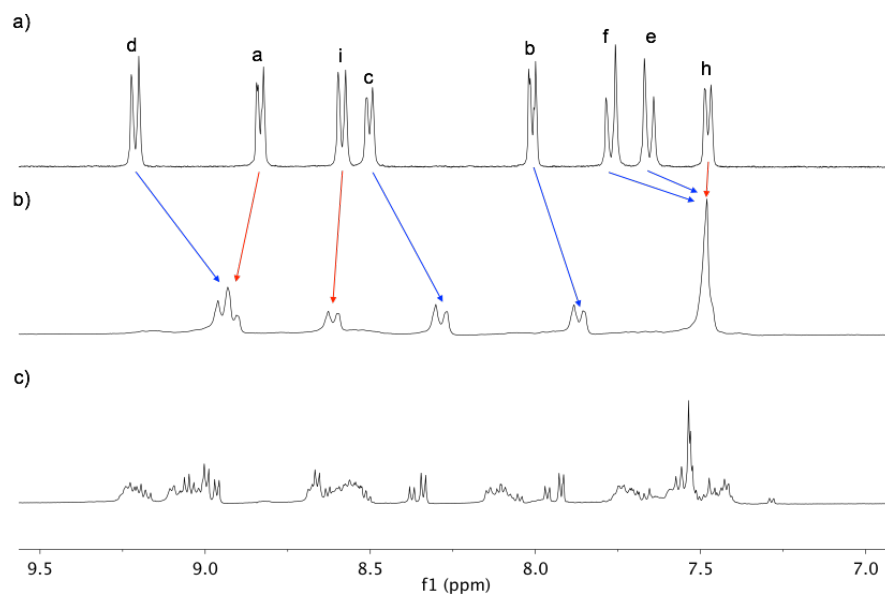


Figura 33. Espectros parciales de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz, 25 °C) de: a) Ligando $\mathbf{34}\cdot\text{NO}_3$. Disolución equimolar de $\mathbf{34}\cdot\text{NO}_3$ y $\mathbf{4b}$ (5 mM): b) tras irradiar con energía de microondas a 150 °C durante 3 horas, c) tras someter a calentamiento convencional a 150 °C durante 3 horas.

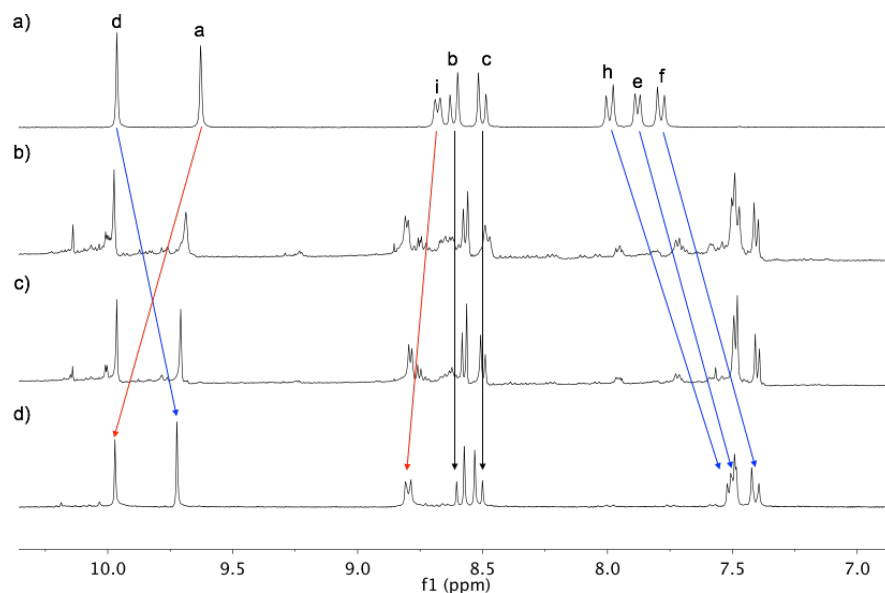
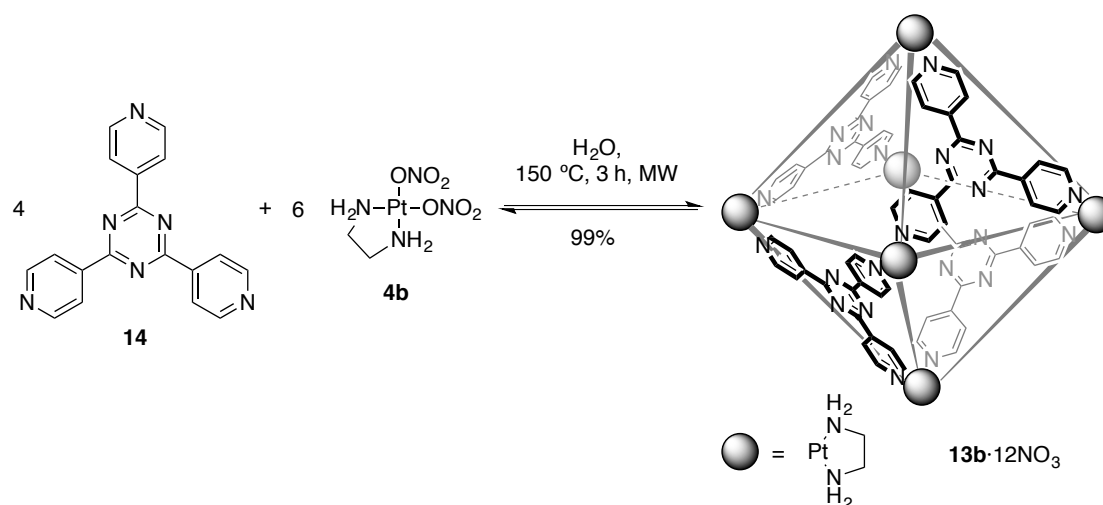


Figura 34. Espectros parciales de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz, 25 °C) de: a) Ligando $\mathbf{35}\cdot\text{NO}_3$. Disolución equimolar de $\mathbf{35}\cdot\text{NO}_3$ y $\mathbf{4b}$ (5 mM) irradiada con energía de microondas a 150 °C durante: b) 30 minutos, c) 2 horas y d) 3 horas.

De la misma forma, haciendo uso del calentamiento asistido por microondas, se logró también el autoensamblaje de la caja **13b**·12NO₃, derivada del ligando **14**^[28] y el complejo de Pt(II) **4b** (*Esquema 28*). Cabe destacar que dicha cápsula, diseñada por Fujita y col., solo se había podido obtener con anterioridad usando adamantato sódico como plantilla, el cual dirige el ensamblaje y, posteriormente, es eliminado del interior de la cavidad.^[29] Sin embargo, el uso de nuestra metodología, además de reducir drásticamente el tiempo de obtención de la caja **13b**·12NO₃, formada en 3 horas, frente a las 24 horas necesarias según el procedimiento descrito por Fujita y col., no necesita del uso de ninguna plantilla para dirigir el proceso de autoensamblaje. La identidad de la cápsula fue confirmada mediante RMN y espectrometría de masas.

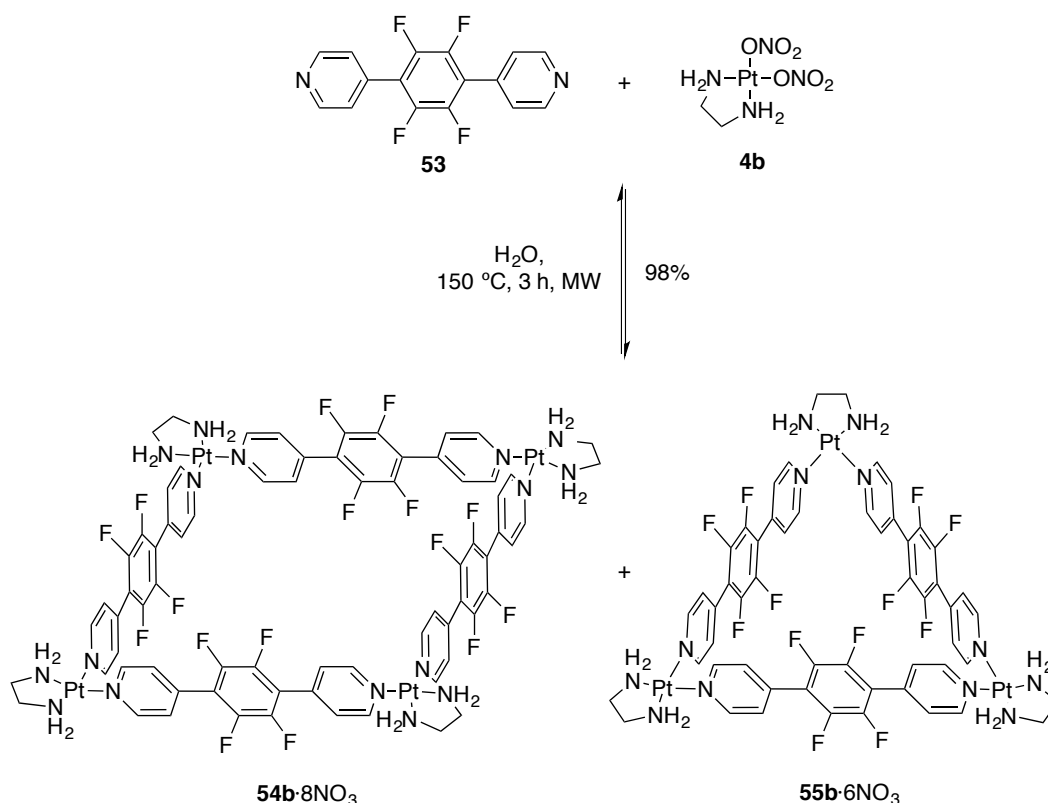


Esquema 28. Síntesis mediante energía asistida por microondas de la caja **13b**·12NO₃.

En el siguiente ejemplo nos propusimos probar la eficacia de nuestro protocolo en el autoensamblaje del ligando **53**^[30] con el complejo de Pt(II) **4b**. Como antecedente, en el año 2007, Ferrer y col. habían publicado el autoensamblaje del cuadrado molecular **54b**·8NO₃ como único producto resultante de la molienda en estado sólido de una mezcla 1:1 de **53** y **4b** en ausencia de disolvente.^[31]

Cabe indicar que, la combinación de complejos planocuadrados de *cis*-Pt(II) con ligandos lineales, da lugar a menudo a equilibrios entre los cuadrados y los triángulos moleculares.^[8c] Estudios detallados revelan que la especie formada mayoritariamente depende de muchos factores, tales como la concentración, la temperatura, el disolvente o la presión, pero de manera más específica, la naturaleza del ligando quelatante en el metal parece desempeñar un papel decisivo.

En este ejemplo, los factores involucrados en la formación exclusiva del cuadrado no están claros, pero todo apunta a que las altas concentraciones alcanzadas en la síntesis en ausencia de disolvente promueven la formación exclusiva del cuadrado molecular.



Esquema 29. Autoensamblaje de una mezcla formada por el cuadrado y triángulo moleculares, **54b**·8NO₃ y **55b**·6NO₃ respectivamente, mediante calentamiento con energía de microondas, 3 horas a 150 °C, de una mezcla equimolar de **53** y **4b** (5 mM) en agua.

En nuestro caso, el calentamiento asistido por energía de microondas de una mezcla equimolar de **53** y **4b** (5 mM) en agua produjo una disolución formada por los dos metalociclos, cuadrado y triángulo moleculares, **54b**·8NO₃ y **55b**·6NO₃ respectivamente (**Esquema 29**), la cual fue caracterizada mediante espectrometría de masas, así como por RMN de ¹H y de ¹⁹F. En el espectro de RMN de ¹H se observaron cuatro dobletes en la zona aromática, correspondiendo dos de ellos al triángulo y los otros dos a la estructura cuadrada. La presencia de dos señales en el espectro de ¹⁹F (a - 143.07 y a - 143.29 ppm respectivamente) apoya la formación de dos especies diferentes. Por otra parte, el espectro de masas resultante, medido a partir de una disolución de **54b**·8PF₆ y **55b**·6PF₆ en acetonitrilo, mostró picos atribuibles a los iones moleculares correspondientes al cuadrado **54b**·8PF₆ a $m/z = 1556.6$ [M-2PF₆]²⁺, 987.4 [M-3PF₆]³⁺, 704.1 [M-4PF₆]⁴⁺, 534.5 [M-5PF₆]⁵⁺ y 421.1 [M-6PF₆]⁶⁺. De manera análoga, los picos a $m/z = 1128.6$ [M-2PF₆]²⁺, 704.1 [M-3PF₆]³⁺, 491.8 [M-4PF₆]⁴⁺ y 364.6 [M-5PF₆]⁵⁺ corresponden al triángulo molecular **55b**·6PF₆ (**Figura 35**).

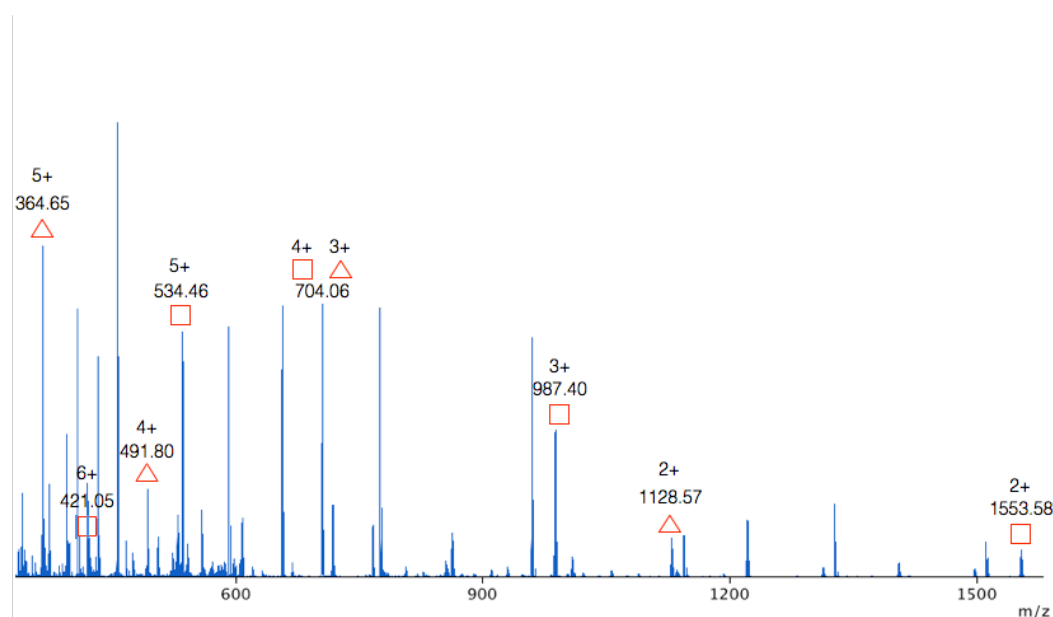


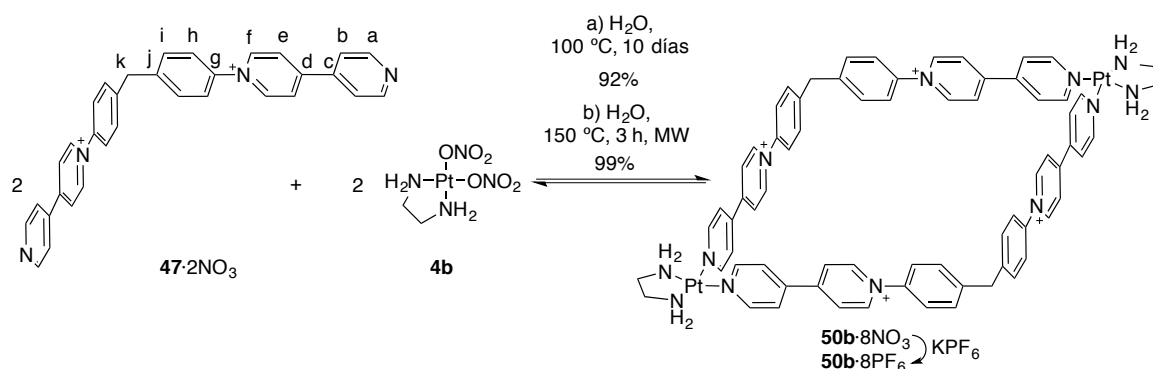
Figura 35. Espectro de masas (ESI) de una mezcla formada por el cuadrado **54b**·8PF₆ y el triángulo **55b**·6PF₆.

Es importante destacar que, mediante calentamiento convencional, no fue posible el autoensamblaje del sistema a las especies **54b** y/o **55b**, a pesar de haber forzado las condiciones de reacción (largos tiempos de reacción, altas temperaturas, adición de sales, etc.).

3.1.3.3 Autoensamblaje de los metalociclos de Pt(II) derivados del ligando **47**

Tras los buenos resultados obtenidos al aplicar nuestro protocolo de síntesis asistida por microondas en la preparación de las supraestructuras de Pt(II) ya publicadas, se planteó usar esta misma metodología para la obtención de los nuevos metalociclos de Pt(II) derivados de los ligandos bidentados **47**, **48** y **49**.

Así pues, fue posible la obtención del metalociclo **50b**·8NO₃ de manera cuantitativa mediante la adición de una cantidad equimolar de complejo **4b** a una disolución acuosa de ligando **47**·2NO₃ (5 mM) y posterior calentamiento a 150 °C durante 3 horas con energía de microondas. Alternativamente, el metalociclo **50b**·8NO₃ puede ser preparado a partir de una disolución equimolar de **4b** y **47**·2NO₃ (2 mM) mediante calentamiento convencional a 100 °C durante 10 días (*Esquema 30*). La adición de exceso de KPF₆ sobre una disolución acuosa de **50b**·8NO₃ produce la precipitación del metalociclo **50b**·8PF₆, soluble en disolventes orgánicos como el acetonitrilo.



Esquema 30. Autoensamblaje de los metalociclos **50b·8NO₃** y **50b·8PF₆**.

Mediante RMN se observa que los cambios en los desplazamientos químicos de ^1H y de ^{13}C del metalociclo de Pt(II) **50b·8NO₃**, respecto al ligando libre, ($\Delta\delta_{\text{Ha}} = 0.23$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hb}} = 0.07$ ppm, $\Delta\delta_{\text{He}} = -0.09$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hh}} = -0.07$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hi}} = -0.07$ ppm), son muy similares a los ya descritos para su análogo de Pd(II), **50a·8NO₃**. Lo mismo sucede para el metalociclo como sal de hexafluorofosfato. Adicionalmente, la identidad de la estructura fue confirmada por espectrometría de masas de alta resolución, mostrando unos valores de m/z y unas distribuciones isotópicas en buena correlación con las calculadas de manera teórica (**Figura 36**).

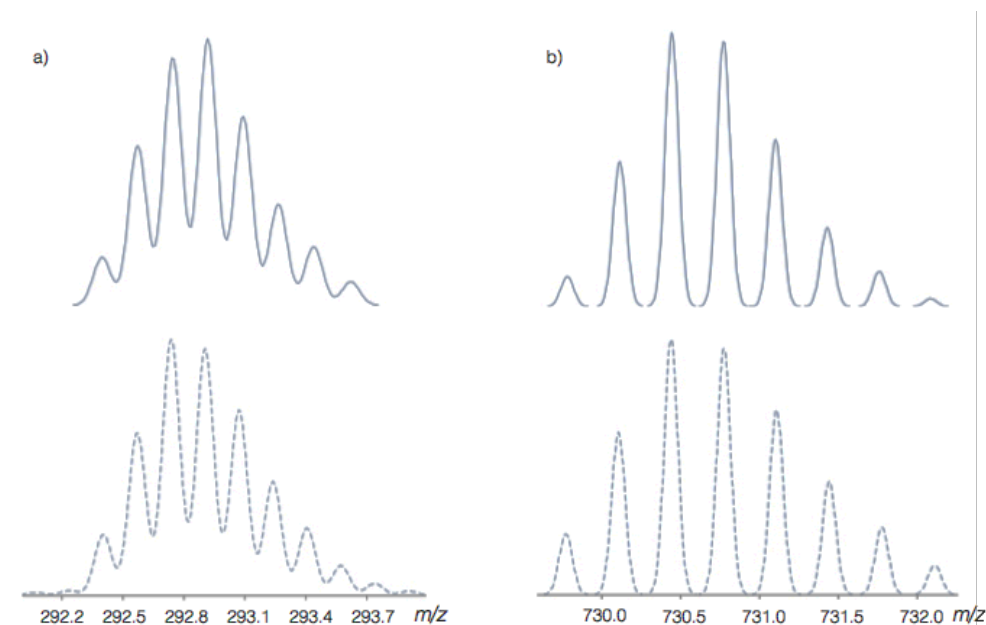


Figura 36. Ampliación del espectro HRMS-ESI en donde se muestran las distribuciones isotópicas experimentales (arriba) y teóricas (abajo) para los fragmentos: a) $[\mathbf{50b-6PF_6}]^{6+}$ experimental $m/z = 292.7378$, teórica $m/z = 292.7373$; b) $[\mathbf{50b-3PF_6}]^{3+}$ experimental $m/z = 730.4371$, teórica $m/z = 730.4392$.

El experimento DOSY, realizado sobre una disolución del metalociclo **50b·8PF₆**, mostró un menor coeficiente de difusión para la especie autoensamblada, lo cual implica que su tamaño es

mayor que el del ligando libre. Además, la supramolécula difunde como un todo, corroborando la formación de una única especie.

Afortunadamente se obtuvieron cristales del metalociclo mediante difusión de éter dietílico sobre una disolución del metalociclo **50b**·8PF₆ en acetonitrilo. Estos cristales fueron aptos para su estudio por difracción de rayos-X de monocristal. Así, pudo determinarse que, en estado sólido, la longitud del lado del metalociclo cuadrangular es de 14.75 Å (distancia entre el átomo de Pt(II) y el átomo de carbono de los grupos metileno). El ángulo C-C-C en el grupo metilénico es de 110° y el ángulo N(piridina)-Pt-N(piridina) es de 89°. Los anillos de piridina centrales presentan ángulos de torsión de 70° y 29°. Los aniones PF₆⁻ se sitúan entre dos unidades de metalociclo. El empaquetamiento cristalino resulta en una disposición de capas alternas de metalociclos y aniones, en donde cabe destacar que los metalociclos están perfectamente alineados en la red cristalina, formando canales que se sitúan paralelos a la dirección del eje cristalográfico *c*, con una separación interplanar de 4.07 Å (**Figura 37**).

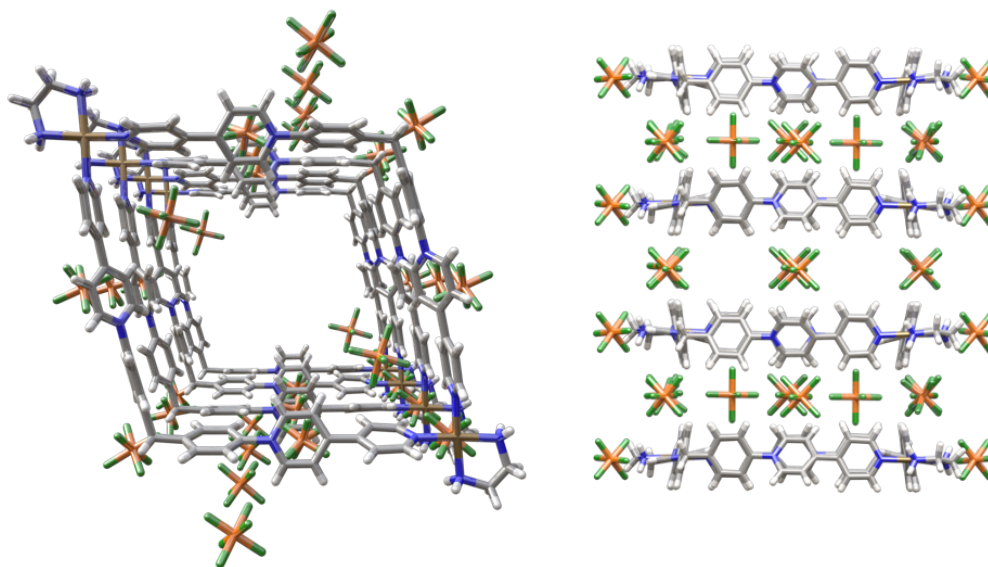
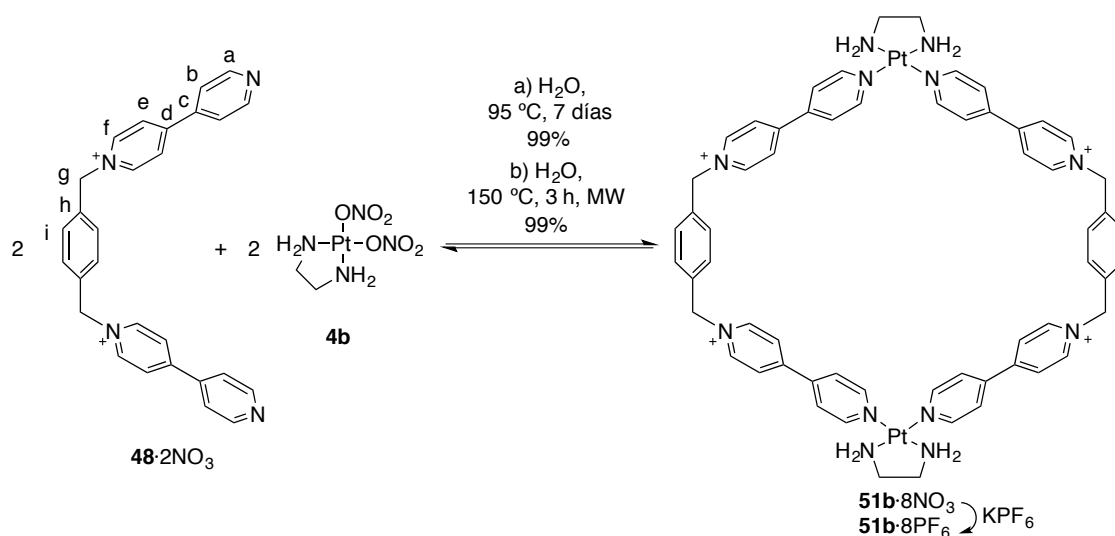


Figura 37. Estructura cristalina del metalociclo **50b**·8PF₆ (*P2₁/c*). Proyección a lo largo de los ejes cristalográficos *c* (izquierda) y *a* (derecha). Los colores representan: Pt, dorado; P, naranja; F, verde; N, azul; C, gris; H, blanco.

3.1.3.4 Autoensamblaje de los metalociclos de Pt(II) derivados del ligando **48**

La adición de un equivalente de complejo **4b** a una disolución de ligando **48**·2NO₃ en D₂O (5 mM), seguido de calentamiento con energía de microondas a 150 °C durante 3 horas y posterior precipitación con KPF₆, da lugar a los metalociclos **51b**·8NO₃ y **51b**·8PF₆ (**Esquema 31**), análogos de Pt(II) de **51a**·8NO₃ y **51a**·8PF₆ respectivamente. De manera alternativa, es posible obtener dichos metalociclos mediante calentamiento convencional a 95 °C durante 7 días.

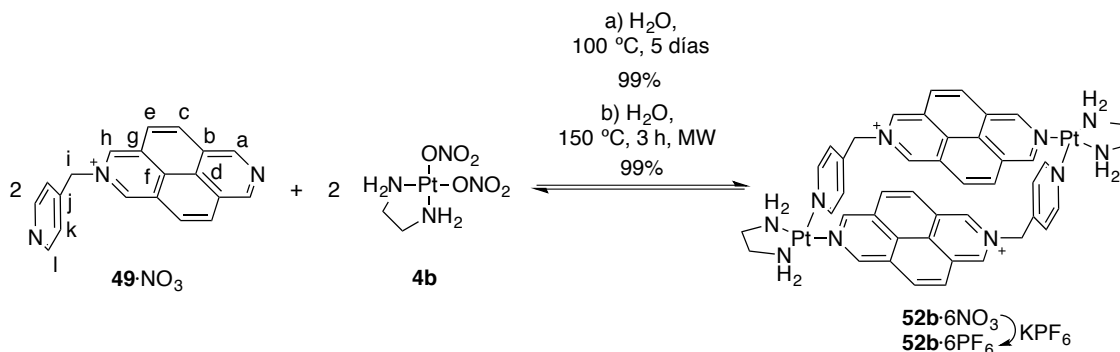


Esquema 31. Autoensamblaje de los metalociclos **51b**·8NO₃ y **51b**·8PF₆.

Al igual que para sus análogos de Pd(II), los espectros de RMN de los metalociclos **51b**·8NO₃ y **51b**·8PF₆ muestran claras diferencias en los desplazamientos químicos de las señales de ¹H y ¹³C con respecto a los ligandos libres. A modo ilustrativo, para **51b**·8NO₃, $\Delta\delta_{\text{Ha}} = 0.24$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hb}} = 0.11$ ppm, $\Delta\delta_{\text{He}} = -0.05$ ppm y $\Delta\delta_{\text{Hi}} = -0.06$ ppm. La utilización de la espectrometría de masas de baja y alta resolución permitió la caracterización inequívoca del metalociclo **51b**·8PF₆ y de su estructura dimérica, obteniéndose picos correspondientes a la pérdida de entre dos y siete aniones hexafluorofosfato, con distribuciones isotópicas que coinciden con las calculadas de manera teórica para la estructura metalocíclica formada por dos complejos metálicos y dos ligandos.

3.1.3.5 Autoensamblaje de los metalociclos de Pt(II) derivados del ligando **49**

La adición de un equivalente de complejo **4b** a una disolución acuosa de ligando **49**·NO₃ (5 mM), y posterior calentamiento durante 3 horas a 150 °C con energía asistida por microondas, da lugar al autoensamblaje del metalociclo **52b**·6NO₃ (**Esquema 32**). Mediante calentamiento convencional también se obtuvo dicho metalociclo tras calentar a 100 °C durante 5 días.



Esquema 32. Autoensamblaje de los metalociclos **52b**·6NO₃ y **52b**·6PF₆.

La adición de exceso de KPF_6 sobre una disolución acuosa de $\mathbf{52b} \cdot 6\text{NO}_3$ produce la precipitación de $\mathbf{52b} \cdot 6\text{PF}_6$, lo que permitió la caracterización de la estructura mediante espectrometría de masas, obteniéndose picos correspondientes a la pérdida de entre dos y cinco aniones hexafluorofosfato. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , para $\mathbf{52b} \cdot 6\text{NO}_3$, muestran los desplazamientos característicos de la formación de una estructura metalocíclica ($\Delta\delta_{\text{Ha}} = 0.08$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hk}} = 0.41$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hl}} = 0.39$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hc}} = -0.24$ ppm, $\Delta\delta_{\text{He}} = -0.37$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hh}} = -0.09$ ppm).

3.1.3.6 Resumen de las estructuras de Pt(II) preparadas usando energía asistida por microondas

A modo de resumen, para todos los casos ensayados utilizando nuestra metodología de energía asistida por microondas, se han obtenido las correspondientes estructuras de Pt(II) con excelentes rendimientos en menos de 4 horas, lo que implica una drástica reducción en los tiempos de reacción comparado con el calentamiento convencional, que generalmente requiere de varios días para que se complete la reacción (*Tabla 3*).

Tabla 3. Condiciones de reacción para la preparación de las estructuras de Pt(II) descritas en este trabajo mediante la metodología de irradiación con microondas y mediante calentamiento convencional.

<i>Tipo de calentamiento</i>		<i>Irradiación con microondas</i>			<i>Calentamiento convencional</i>		
LIGANDO	ESTRUCTURA	Tiempo (h)	T (°C)	c (mM) ^a	Tiempo (días)	T (°C)	c (mM) ^a
$\mathbf{47} \cdot 2\text{NO}_3$	$\mathbf{50b} \cdot 8\text{NO}_3$	3	150	5	10	100	2
$\mathbf{48} \cdot 2\text{NO}_3$	$\mathbf{51b} \cdot 8\text{NO}_3$	3	150	5	7	95	5
$\mathbf{49} \cdot \text{NO}_3$	$\mathbf{52b} \cdot 6\text{NO}_3$	3	150	5	5	100	5
$\mathbf{32} \cdot \text{NO}_3$	$\mathbf{36b} \cdot 6\text{NO}_3$	3	150	5-20	7	100	10
$\mathbf{34} \cdot \text{NO}_3$	$\mathbf{38b} \cdot 6\text{NO}_3$	3	150	5	4	100	2
		4	150	20			
$\mathbf{35} \cdot \text{NO}_3$	$\mathbf{39b} \cdot 6\text{NO}_3$	3	150	5	8	100	4.6
$\mathbf{14}$	$\mathbf{13b} \cdot 12\text{NO}_3$	3	150	3.33	-	-	-
$\mathbf{53}$	$\mathbf{54} \cdot 8\text{NO}_3/\mathbf{55} \cdot 6\text{NO}_3$	3	150	5	-	-	-

^a Las concentraciones están expresadas como concentraciones iniciales de ligando y metal.

3.2 Formación de complejos de inclusión y de moléculas mecánicamente entrelazadas

En esta sección se estudia la química *host-guest* (receptor-sustrato) de los metalociclos de Pd(II) y Pt(II) derivados del ligando **49** descritos con anterioridad. Como resultado de dicho estudio se presentan los complejos de inclusión, pseudorotaxanos, rotaxanos y catenanos obtenidos tras el autoensamblaje de estos metalociclos con sustratos derivados de hidroquinona, de 1,5-dioxinaftaleno y de 2,7-dioxinaftaleno.

3.2.1 Autoensamblaje de complejos de inclusión

El metalociclo **52a**·6NO₃ presenta una cavidad hidrofóbica con un carácter π -aceptor en su interior que convierte a esta supramolécula en una óptima candidata para actuar como receptora de diversos sustratos.

En el año 2006, nuestro grupo de investigación publicó la preparación de un sistema similar, derivado de 4,4'-bipiridina, el metalociclo **36a**·6NO₃,^[25] el cual mostró ser un buen receptor de sustratos con uno o dos anillos aromáticos. Debido a la similitud estructural entre **52a**·6NO₃ y **36a**·6NO₃ (**Figura 38**), se planteó que el primero podría actuar como receptor adecuado de este mismo tipo de sustratos. Esta hipótesis se apoya además en el hecho de que **52a**·6NO₃ contiene subunidades de 2,7-diazapireno en su estructura, lo que produciría metalociclos con un carácter π -aceptor e hidrofóbico mejorado respecto al de aquellos que contienen derivados de 4,4'-bipiridina.

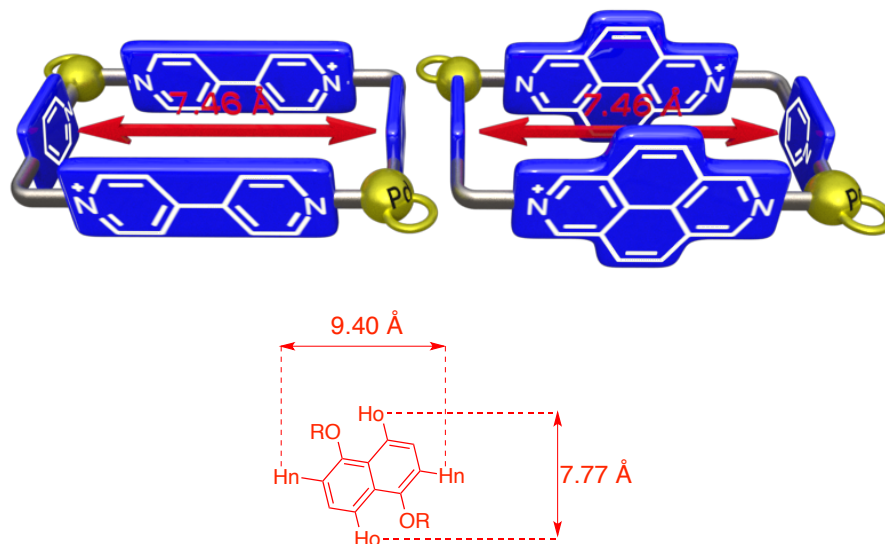


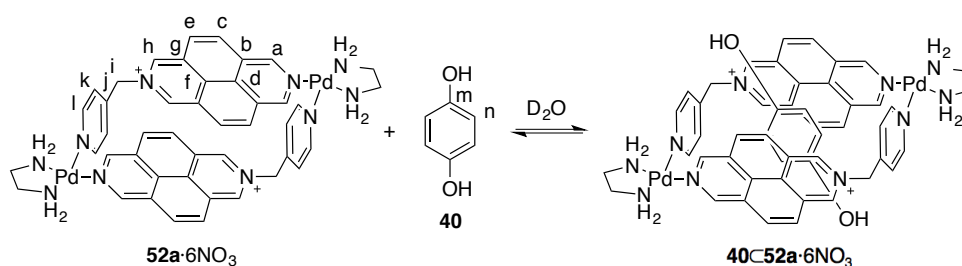
Figura 38. Representación del metalociclo **52a**·6NO₃ (derecha) y de su análogo de 4,4'-bipiridina, **36a**·6NO₃ (izquierda).^[25] Se indican las dimensiones estimadas de los metalociclos y de los derivados de 1,5-dioxinaftaleno.

Mediante cálculos DFT se han estimado unas dimensiones para la cavidad de **36a**·6NO₃ de 7.46 Å de largo y 3.5 Å de ancho. El ancho del metalociclo se ha calculado como la distancia

dihidroxinaftaleno (**56**) y el 2,7-dihidroxinaftaleno (**57**) son compuestos comerciales, los derivados **58**,^[4] **41**,^[34] y **59**^[35] son fácilmente accesibles mediante las síntesis descritas en la bibliografía. El sustrato **60** puede ser preparado fácilmente por un procedimiento análogo al descrito.^[36]

3.2.1.1 Complejo de inclusión con hidroquinona (**40**)

Los espectros de RMN de ¹H en D₂O de mezclas con diversas relaciones estequiométricas de receptor **52a**·6NO₃ (5 mM) y sustrato **40** (**Figura 40**), muestran desplazamientos químicos de las señales de **52a**·6NO₃, en comparación con las de receptor libre, en buen acuerdo con la formación del complejo de inclusión esperado (**Esquema 33**).



Esquema 33. Autoensamblaje del complejo de inclusión **40C52a**·6NO₃.

La aparición de un único juego de señales para el metalociclo **52a**·6NO₃ en los experimentos con defecto de sustrato **40**, sugiere el establecimiento de un equilibrio rápido, en la escala de tiempo de RMN, para la entrada y salida de **40** en la cavidad (**Figura 40**). Estas señales son el promedio de las resonancias del metalociclo libre y del metalociclo en forma de complejo de inclusión. Si bien los cambios en los desplazamientos químicos no son muy acusados, sí se puede observar un ligero apantallamiento de las señales de **52a**·6NO₃ con respecto al receptor libre, efecto provocado por el establecimiento de interacciones π - π receptor-sustrato, excepto para las señales H_k y H_l, correspondientes a la piridina, situadas en el lado corto del metalociclo, que experimentan un ligero desapantallamiento, hecho que se puede relacionar con el establecimiento de interacciones C-H... π entre la piridina y los protones de la hidroquinona. Respecto al sustrato, cabe destacar que no se observa la señal aromática del anillo de hidroquinona a no ser que se trabaje con mucho exceso de **40**, lo cual sugiere que dicha señal se ensancha por un efecto de coalescencia, apareciendo apantallada con respecto al sustrato libre a concentraciones altas.

La estequiometría 1:1 del complejo de inclusión fue confirmada mediante espectroscopía UV-Vis usando el método de las variaciones continuas (método de Job).^[37] En este caso, el método de las variaciones continuas aprovecha la aparición de una banda de transferencia de carga, que se manifiesta entre 420 y 480 nm con su máximo a 440 nm, consecuencia del establecimiento de interacciones π - π entre el sustrato y el receptor. Para el caso particular del complejo formado entre **40** y **52a**·6NO₃ la presencia del máximo se detectó a $\chi_{\text{sustrato}} = 0.5$.

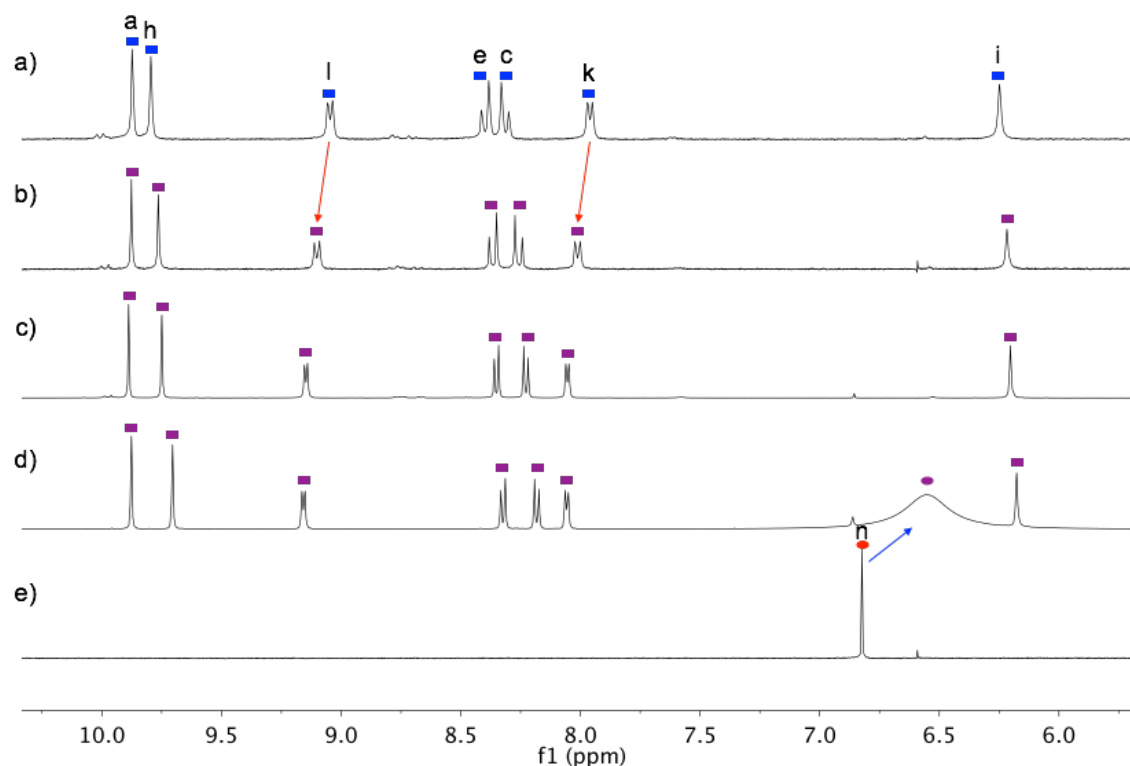
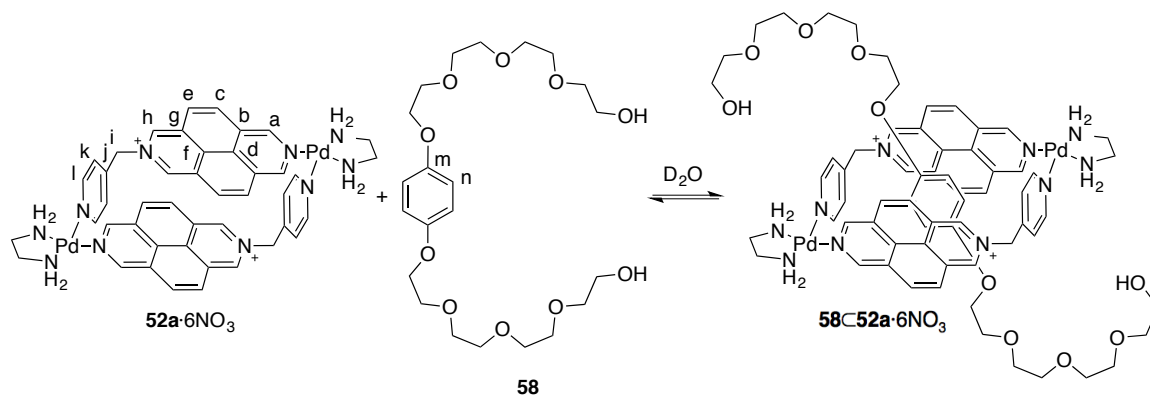


Figura 40. Espectros parciales de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz, 25 $^\circ\text{C}$) de: a) $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$, b) $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ y 0.5 equiv. de **40**, c) $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ y 1 equiv. de **40**, d) $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ y 10 equiv. de **40**, e) **40**. Leyenda: rectángulos azules, señales de $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ libre; rectángulos morados, señales promedio de $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ libre y complejo; círculo morado, señal promedio de **40** libre y complejo; círculo rojo, **40** libre.

3.2.1.2 Complejo de inclusión con el sustrato **58**

La introducción de las cadenas de polietilenglicol, presentes en el sustrato **58**, da lugar a cambios significativos en la formación del complejo de inclusión con $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ respecto a la utilización de hidroquinona (*Esquema 34*). Así pues, la adición de medio equivalente de **58** sobre una disolución acuosa de $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ (5 mM), resulta en un espectro de RMN de ^1H en el que se observan dos grupos de señales para la parte metalocíclica (*Figura 41*). Un grupo corresponde al metalociclo que está formando parte del complejo de inclusión con el sustrato, mientras que el otro presenta las señales características del metalociclo libre. Esta observación pone de manifiesto una situación de equilibrio lento, en la escala de tiempo de RMN, relativo a la entrada y salida del sustrato en la cavidad del metalociclo. La presencia de las cadenas de polietilenglicol en el sustrato **58** ralentiza el proceso de inclusión. Además, este defecto de sustrato permite conocer la estequiometría del agregado mediante integración relativa de las señales del sustrato respecto a las del receptor, confirmandose una estequiometría 1:1 para el complejo de inclusión $58\text{C}52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$. Por otra parte, la inclusión del sustrato en la cavidad del metalociclo produce el desplazamiento a campo alto de la señal aromática de **58** ($\Delta\delta_{\text{Hn}} = -4.6$ ppm). La adición de exceso de sustrato,

respecto al receptor, da lugar a la aparición de una señal a 7.0 ppm, coincidente en desplazamiento químico con la señal aromática correspondiente al sustrato sin complejar.



Esquema 34. Autoensamblaje del complejo de inclusión $58C52a \cdot 6NO_3$.

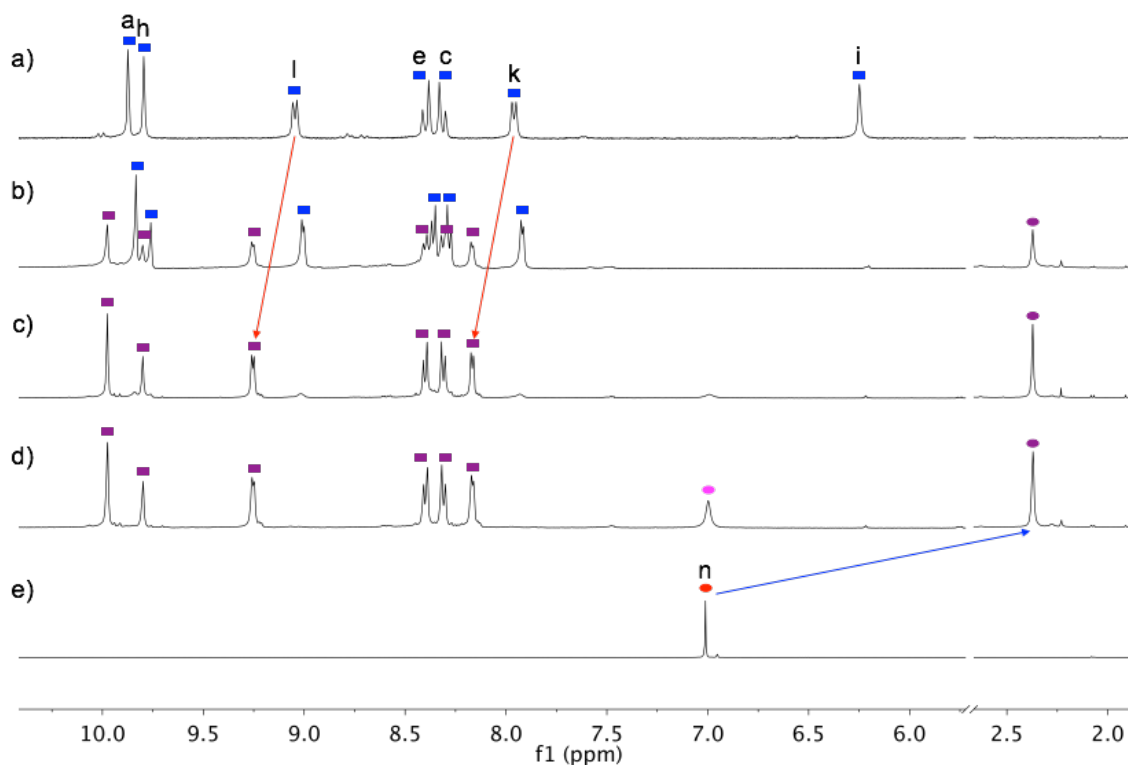


Figura 41. Espectros parciales de RMN de 1H (D_2O , 500 MHz, 25 °C) de: a) $52a \cdot 6NO_3$, b) $52a \cdot 6NO_3$ y 0.5 equiv. de **58**, c) $52a \cdot 6NO_3$ y 1 equiv. de **58**, d) $52a \cdot 6NO_3$ y 1.5 equiv. de **58**, e) **58**. *La señal de H_i no se observa en el complejo de inclusión ya que se ha deuterado. Leyenda: rectángulos azules, señales de $52a \cdot 6NO_3$ libre; rectángulos morados, señales de $58C52a \cdot 6NO_3$ (parte metalocíclica); círculo morado, señal de $58C52a \cdot 6NO_3$ (sustrato); círculo magenta, protones aromáticos del sustrato **58** en exceso; círculo rojo, **58** libre.

El estudio de la estabilidad de los complejos de inclusión a través del cálculo de la constante que gobierna el equilibrio (constante de complejación, K_a) es muy importante (**Figura 42**). La

mayoría de los métodos utilizados para determinar el valor de K_a se basan en cambios producidos en las propiedades físico-químicas de la molécula complejada, solubilidad en agua, absorptividad molar UV-Vis, fluorescencia, cambios calorimétricos, etc. El equilibrio dinámico de la formación de complejos de inclusión puede ser representado como:

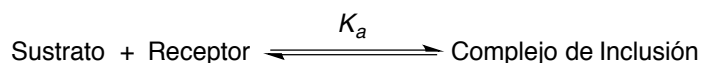


Figura 42. Equilibrio de formación de un complejo de inclusión.

La constante de equilibrio, o constante de complejación (K_a), determina la estabilidad del complejo de inclusión (agregado receptor-sustrato) formado y puede ser descrita cuantitativamente mediante la expresión de la **Ecuación 1**. Cuanto mayor es el valor numérico de K_a más estable es el complejo formado. Este valor depende del pH del medio, de la temperatura, de la fuerza iónica del medio y del disolvente en el que se encuentre.

$$K_a = \frac{[\text{Complejo de Inclusión}]_{\text{equilibrio}}}{[\text{Sustrato}]_{\text{equilibrio}} [\text{Receptor}]_{\text{equilibrio}}}$$

Ecuación 1. Cálculo de la constante de complejación K_a .

La constante de complejación en agua, calculada mediante espectroscopía UV-Vis, siguiendo el máximo de la banda de transferencia de carga situado a 415 nm (**Figura 43**), para la inclusión de **58** en la cavidad de **52a**·6NO₃ a temperatura ambiente, resultó tener un valor de $6.95 \times 10^3 \pm 6.91 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ (**Figura 44**).

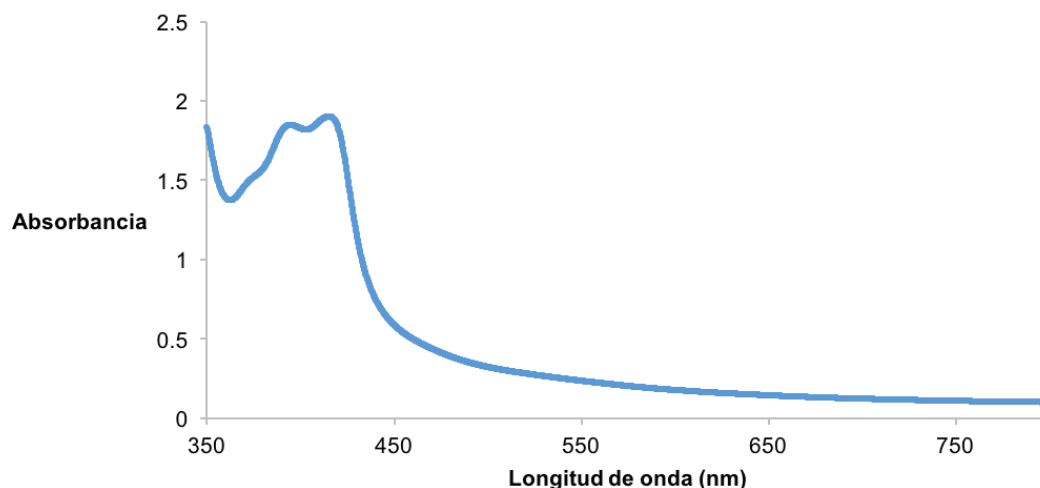


Figura 43. Banda de transferencia de carga situada entre 420 y 480 nm debido a la formación del complejo de inclusión **58**·**52a**·6NO₃ en agua (2.5 mM).

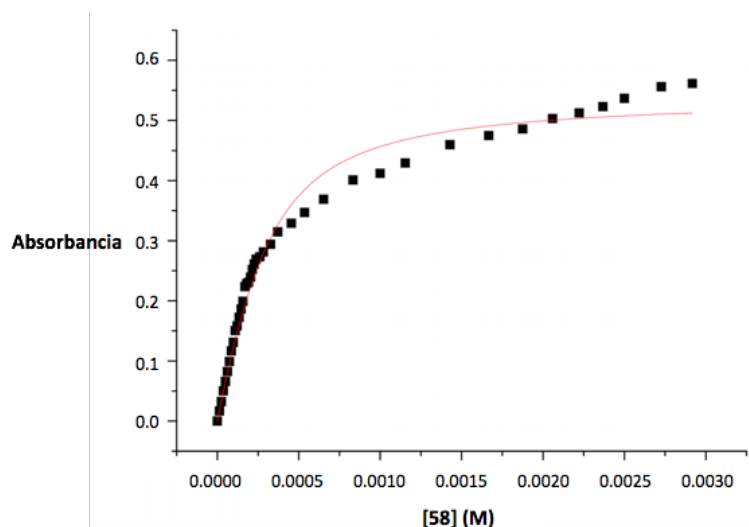
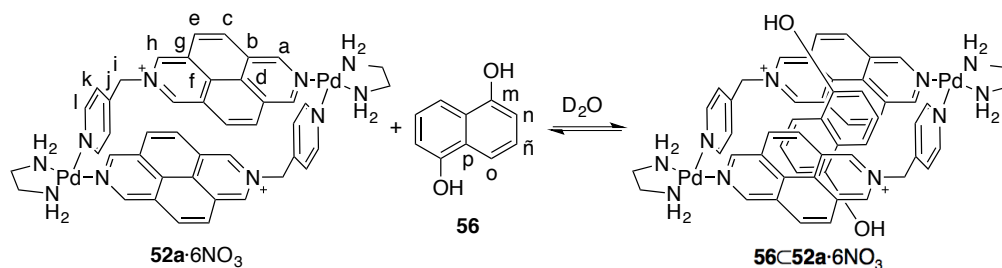


Figura 44. Representación de la curva de adición para el cálculo de la constante de asociación (K_a) entre el metalociclo **52a**·6NO₃ y **58**.

3.2.1.3 Complejo de inclusión con 1,5-dihidroxinaftaleno (**56**)

La adición de **56** sobre una disolución de **52a**·6NO₃ en D₂O produce una coloración roja del medio de reacción debido a la formación del complejo de inclusión **56**⊂**52a**·6NO₃ (*Esquema 35*). Como ya se ha comentado, esta coloración está asociada a la aparición de una banda de transferencia de carga, consecuencia del establecimiento de interacciones π - π entre el receptor y el sustrato.



Esquema 35. Autoensamblaje del complejo de inclusión **56**⊂**52a**·6NO₃.

Al igual que para el sustato **58**, la adición de medio equivalente de **56** sobre una disolución de **52a**·6NO₃ (5 mM) en D₂O da lugar a un RMN de ¹H en el que se observan dos conjuntos de señales para los núcleos del metalociclo, informando del establecimiento de un equilibrio lento, en la escala de tiempos de RMN, relativo a la entrada y salida del sustrato en la cavidad del metalociclo, confirmandose de nuevo la formación de un complejo de inclusión de estequiometría 1:1. El espectro de RMN de ¹H de una mezcla equimolar de **56** y **52a**·6NO₃ muestra cambios consistentes con la formación del complejo de inclusión **56**⊂**52a**·6NO₃ (*Figura 45*).

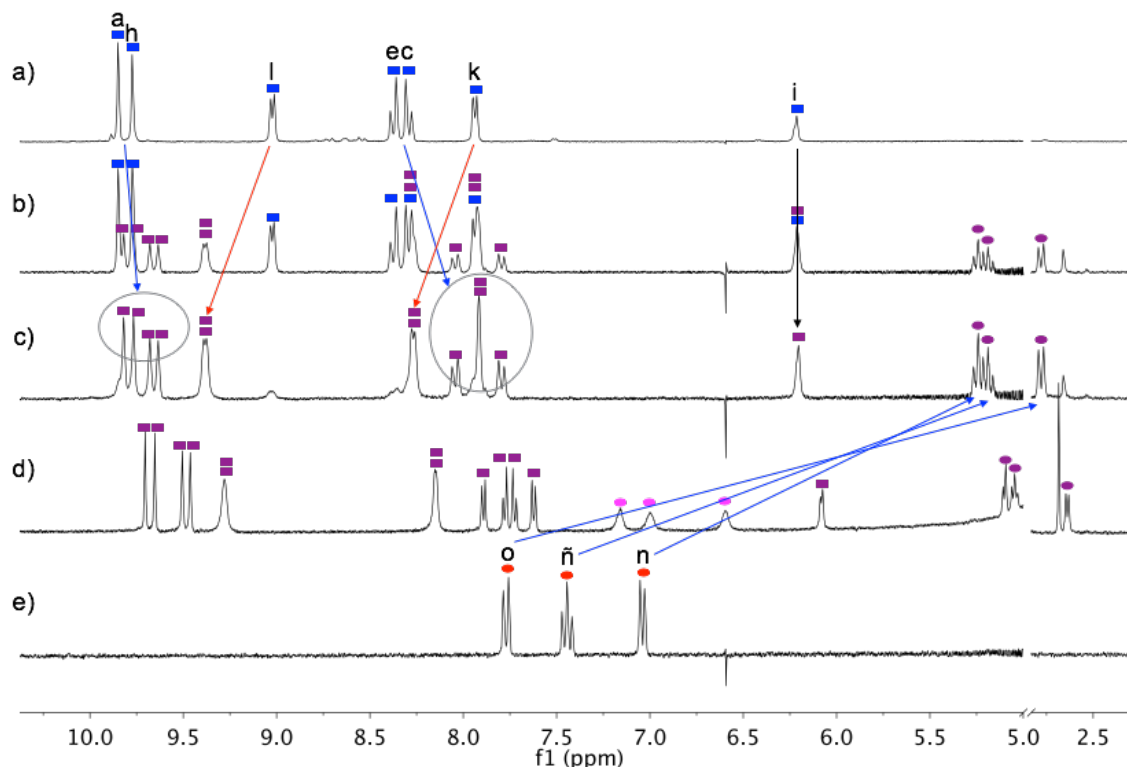


Figura 45. Espectros parciales de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz, 25 $^\circ\text{C}$) de: a) $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$, b) $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ y 0.5 equiv. de **56**, c) $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ y 1 equiv. de **56**, d) $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ y 2 equiv. de **56**, e) **56**. Leyenda: rectángulos azules, $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ libre; rectángulos morados, $56\subset 52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ (parte metalocíclica); círculos morados, $56\subset 52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ (sustrato); círculos magenta, protones aromáticos del sustrato **56** en exceso; círculos rojos, **56** libre.

Tras el proceso de inclusión, las señales de **56** se desplazan a campo alto respecto al sustrato libre, correspondiendo los mayores desplazamientos a la señal relativa a los protones H_o , seguida de $\text{H}_{\tilde{n}}$ y finalmente H_n ($\Delta\delta_{\text{H}_o} = -5.0$ ppm, $\Delta\delta_{\text{H}_{\tilde{n}}} = -2.25$ ppm y $\Delta\delta_{\text{H}_n} = -1.78$ ppm). Estos desplazamientos tan acusados hacia campo alto son indicativos de una fuerte interacción π - π entre el sustrato y el metalociclo. Además, este efecto, particularmente acusado para la señal del núcleo H_o , confirma el establecimiento de enlaces $\text{C-H}\cdots\pi$ con los núcleos de los anillos de piridina perpendiculares a H_o , cuyos núcleos, H_k y H_l , se desplazan a campo bajo (**Figura 45**).

Es importante destacar que dependiendo de la orientación del sustrato en el interior de la cavidad, el apantallamiento ejercido sobre los diferentes núcleos del mismo será diferente. En la **Figura 46** se plantean los modos de inserción que, *a priori*, podrían darse para $56\subset 52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$. En la **Figura 46**, a) y b) representan modos de inserción que definimos como *longitudinales*, ya que el vector definido por la distancia más larga posible entre los hidrógenos del sustrato se encuentra sobre el plano ecuatorial del metalociclo. Si este vector se sitúa ortogonal al plano ecuatorial del metalociclo, la inserción sería *transversal*, d) y e) en la **Figura 46**. Cualquier situación intermedia entre las anteriores, se conoce como un modo de inserción *inclinado*, c) en la **Figura 46**.

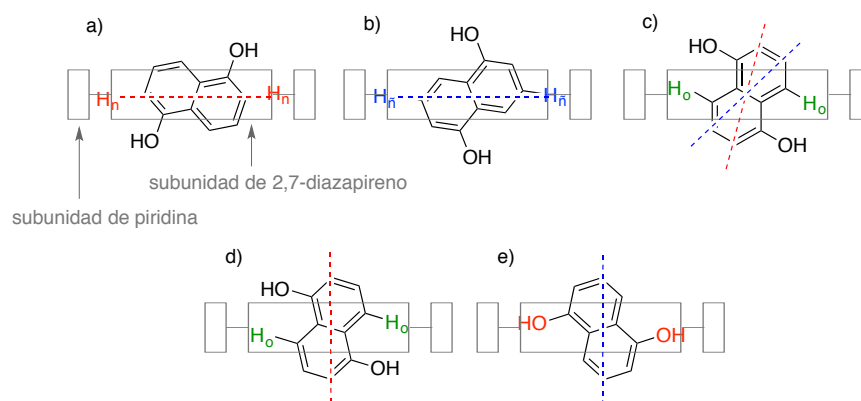


Figura 46. Modos de inserción planteados para **56C52a·6NO₃**; *longitudinales* (a y b), *inclinado* (c) y *transversales* (d y e).

La observación del mayor apantallamiento de los protones en *para* a los grupos hidroxilo (H_o), indica que en este caso el sustrato **56** se incluye en la cavidad del metalociclo en una situación como la representada en c) *inclinado* o como en d) *transversal*, maximizando así las interacciones $C-H \cdots \pi$ de H_o con los núcleos de las piridinas, y minimizando el impedimento estérico de los grupos hidroxilo, que quedarían colocados hacia el exterior de la cavidad. Los modos de inserción *longitudinales*, con los núcleos H_n o $H_{n'}$ dirigidos hacia las piridinas, quedarían descartados, pues las interacciones $C-H \cdots \pi$ observadas deberían ser para H_n o $H_{n'}$ respectivamente. Además, la longitud calculada entre los dos átomos $H_{n'}$, o entre los dos átomos H_n , sería de 9.40 Å, demasiado larga como para incluirse longitudinalmente teniendo en cuenta que la longitud estimada del metalociclo es de 7.46 Å. Por otra parte, también se descarta un modo de inserción *transversal* con los hidroxilos perpendiculares a los anillos de piridina, debido al elevado impedimento estérico que estos ejercerían.

Cabe destacar que, la adición de exceso de sustrato **56** a una disolución del metalociclo da lugar a un RMN de 1H en donde se observa un nuevo conjunto de señales correspondientes al exceso de sustrato. Tal y como se observa en la **Figura 45**, los desplazamientos químicos de este nuevo conjunto de señales no coincide con los característicos de los núcleos de sustrato libre, sino que dichas señales aparecen ligeramente apantalladas (círculos en magenta en la **Figura 45**) informando del establecimiento de interacciones $\pi-\pi$ con el exterior de la parte metalocíclica del complejo de inclusión.

En lo referente a la parte metalocíclica de **56C52a·6NO₃**, se observa que todas sus señales aparecen desdobladas (**Figura 45**). Este hecho se debe a una pérdida de simetría del metalociclo **52a·6NO₃** (C_{2h}) al formarse el complejo de inclusión **56C52a·6NO₃** (S_2). En la **Figura 47** se muestra cómo los núcleos de las caras superior e inferior del metalociclo son equivalentes respecto a su plano horizontal, mientras que dicha equivalencia se pierde tras el proceso de inclusión, por la inexistencia de dicho plano en el complejo de inclusión. La entrada del sustrato en la cavidad impide la libre rotación de los anillos a lo largo de los ejes Pd-CH₂, provocando

dicho desdoblamiento ya que los protones, tanto en el anillo de 2,7-diazapireno como en el de piridina y los del grupo metilénico, dejan de ser químicamente equivalentes, puesto que su entorno químico es diferente.

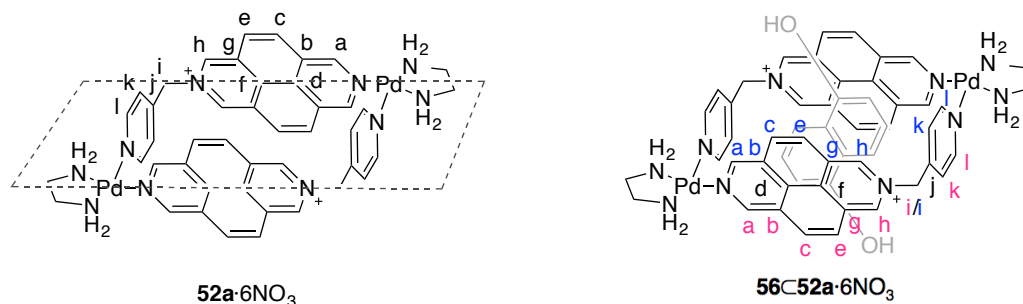
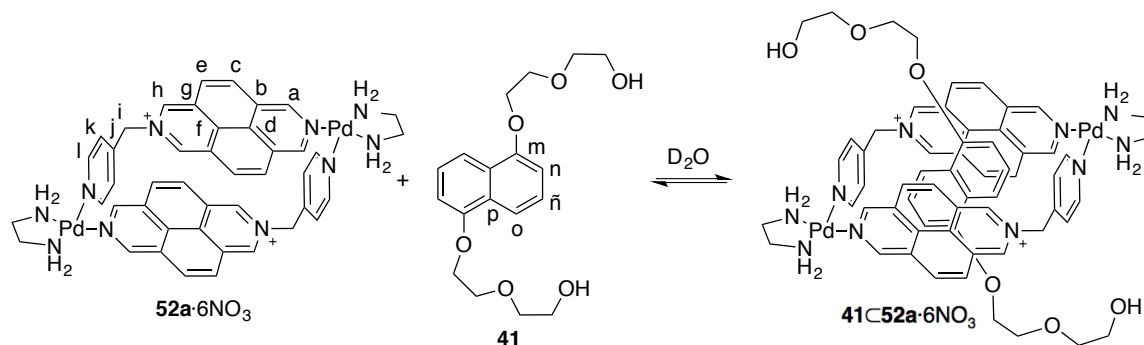


Figura 47. A la izquierda, metalociclo **52a**·6NO₃ (simetría C_{2h}). A la derecha, complejo de inclusión **56C52a**·6NO₃ (simetría S_2).

3.2.1.4 Complejo de inclusión con el sustrato **41**

La adición a temperatura ambiente de una cantidad equimolar de **41** a una disolución de **52a**·6NO₃ en D₂O (5 mM) produce una coloración naranja en el medio de reacción, producto del establecimiento de interacciones π - π entre el receptor y el sustrato (**Esquema 36**).



Esquema 36. Autoensamblaje del complejo de inclusión **41C52a**·6NO₃.

Debido a la similitud entre **56** y **41**, de nuevo, la adición de medio equivalente de **41** sobre una disolución acuosa de **52a**·6NO₃ da lugar a un espectro de RMN de ¹H con algunas señales pertenecientes al complejo de inclusión y otras al metalociclo libre (**Figura 48**), confirmandose nuevamente el establecimiento de un equilibrio, de entrada y salida del sustrato en la cavidad, lento en la escala de tiempo de RMN, y una estequiometría 1:1 para el complejo de inclusión **41C52a**·6NO₃. Por otra parte, se repite el efecto que ocasiona la pérdida de simetría en el complejo de inclusión con respecto al metalociclo. Así, como ya se ha comentado, el resultado es el desdoblamiento de las señales de RMN de ¹H para la parte metalocíclica, que dejan de ser equivalentes en el complejo de inclusión. La inclusión de **41** en la cavidad de **52a**·6NO₃ produce el apantallamiento de las señales aromáticas del sustrato ($\Delta\delta_{Hn} = -1.45$ ppm, $\Delta\delta_{Hn} = -2.42$ ppm,

$\Delta\delta_{H_o} = -5.97$ ppm) con valores similares a los desplazamientos observados para **56**, por lo que se asume el mismo modo de inserción que para el sustrato **56**, es decir, con los protones H_o (en *para* a los grupos hidroxilo) estableciendo interacciones $C-H \cdots \pi$ con los núcleos de los anillos de piridina del metalociclo.

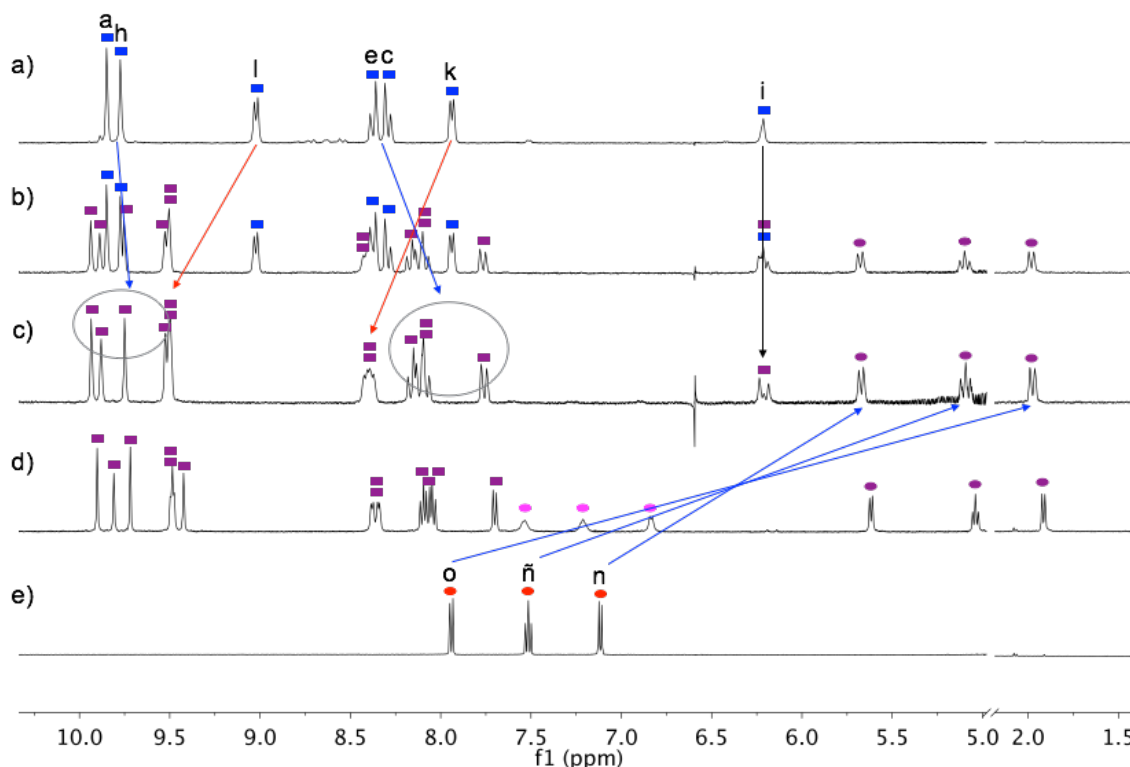


Figura 48. Espectros parciales de RMN de 1H (D_2O , 500 MHz, 25 °C) de: a) **52a**·6NO₃, b) **52a**·6NO₃ y 0.5 equiv. de **41**, c) **52a**·6NO₃ y 1 equiv. de **41**, d) **52a**·6NO₃ y 2 equiv. de **41**, e) **41**. Leyenda: rectángulos azules, **52a**·6NO₃ libre; rectángulos morados, **41**·**52a**·6NO₃ (parte metalocíclica); círculos morados, **41**·**52a**·6NO₃ (sustrato); círculos magenta, protones aromáticos del sustrato **41** en exceso; círculos rojos, protones aromáticos del sustrato **41** libre.

Mediante evaporación lenta de una disolución acuosa de **52a**·6NO₃ (5 mM), **41** (5 mM) y NaNO₃ (1M), se obtuvieron monocristales aptos para su estudio mediante difracción de rayos-X. En estas condiciones, **41**·**52a**·6NO₃ cristaliza en el sistema triclínico (grupo espacial *P1*), mostrando la estructura cristalina un metalociclo compuesto por dos centros metálicos de Pd(II) coordinados a las piridinas de los ligandos (**Figura 49**). El metalociclo presenta una forma rectangular, con unas dimensiones de 10.65 Å para su lado largo (medida como la distancia entre los centroides de los anillos de piridina), y 6.79 Å para su lado más corto (medida como la distancia entre los centroides de las unidades de diazapireno). El metal se encuentra en un entorno de coordinación planocuadrado, ligeramente distorsionado, con un ángulo N(en)-Pd-N(en) de 84.3°, y un ángulo N(piridina)-Pd-N(diazapireno) de 91.5°, mucho más próximo al teórico.

Además, la distancia de enlace Pd-N entre el metal y el ligando es de 2.04 Å, característica de este tipo de enlaces.

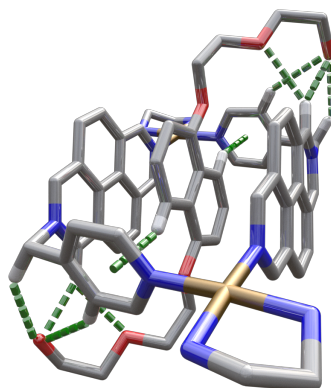


Figura 49. Detalle de la estructura de rayos-X del complejo de inclusión **41C52a·6NO₃**. En líneas discontinuas verdes se representan los enlaces de hidrógeno así como las interacciones C-H... π , estas últimas entre los núcleos H_o y los anillos de piridina. Átomos desordenados, hidrógenos, contraiones y moléculas de disolvente se han omitido por claridad. Los colores representan: Pd, dorado; O, rojo; N, azul y C, gris.

En estado sólido, la cavidad del metalociclo presenta unas dimensiones efectivas de 7.26 Å de largo y 3.36 Å de ancho (próximas a las estimadas), óptimas para la inclusión de derivados naftalénicos. También se confirma el modo de inserción entre *inclinado* y *transversal* hallado en disolución, aquel que maximiza las interacciones C-H... π entre los núcleos H_o del sustrato y los anillos piridínicos del metalociclo. Los parámetros geométricos de la interacción en estado sólido (distancia $d(\text{H}_o \cdots \pi) = 2.73$ Å, y ángulo $\angle(\text{CH}_o \cdots \pi) = 150^\circ$, se encuentran en buen acuerdo con los publicados en la bibliografía para este tipo de interacciones.^[38] Por otra parte, se comprueba el establecimiento de interacciones π - π entre el sustrato y las subunidades de 2,7-diazapireno del metalociclo, con una distancia entre los planos paralelos que contienen a dador y a aceptor- π de 3.43 Å. Cabe mencionar además que, en estado sólido, las cadenas de poliéter se disponen hacia el exterior de la estructura metalocíclica, estableciendo varios enlaces de hidrógeno con el receptor (**Figura 49**).

En cuanto al empaquetamiento cristalino, se observa que el apilamiento π encontrado dentro del complejo de inclusión se extiende también en el exterior de la cavidad, tal y como muestran los espectros de RMN de ¹H, a través del apantallamiento de las señales correspondientes al exceso de sustrato. La estructura cristalina del complejo **41C52a·6NO₃** confirma el establecimiento de interacciones entre moléculas de sustrato no complejadas (S_{ext}), y las subunidades de diazapireno del metalociclo (Diaz) que se encuentran a su vez complejando a una molécula de sustrato (S_{int}). Esto resulta en un apilamiento π infinito, repitiéndose la secuencia S_{ext}/Diaz/S_{int}/Diaz/S_{ext} (**Figura 50**) a lo largo del eje cristalográfico *b*.

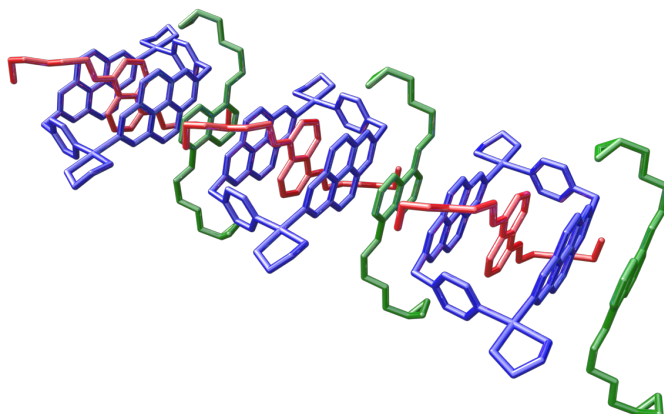


Figura 50. Representación del apilamiento π infinito a lo largo del eje cristalográfico b en la estructura cristalina de $41\subset 52a \cdot 6NO_3$. Se muestra la repetición de la secuencia $S_{ext}/Diaz/S_{int}/Diaz/S_{ext}$. Código de colores: S_{ext} , verde; Diaz, azul y S_{int} , rojo.

Destaca también la organización tridimensional de los metalociclos dentro de la estructura cristalina, encontrándose estos perfectamente alineados a lo largo del eje cristalográfico a , un efecto probablemente asociado al establecimiento de enlaces de hidrógeno entre algunos átomos del metalociclo y los iones NO_3^- (**Figura 51**).

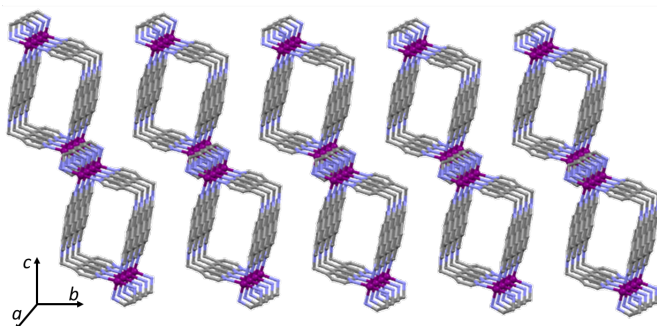
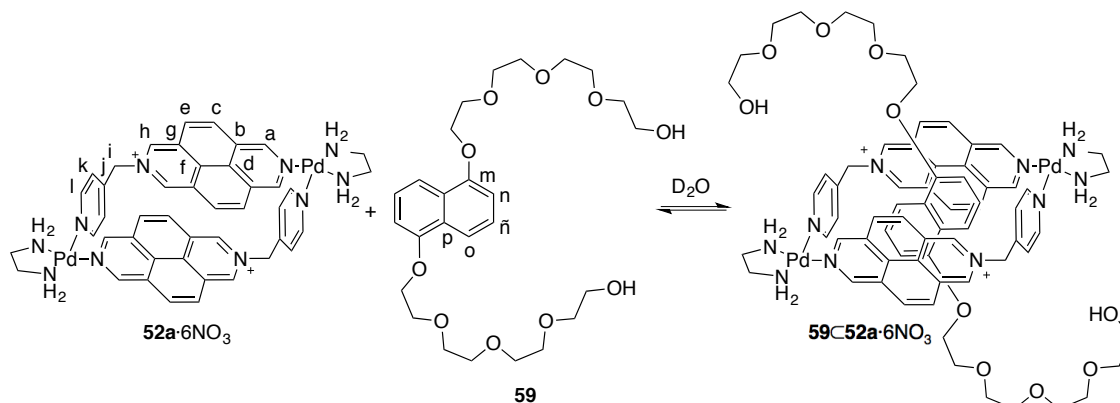


Figura 51. Representación de barras del ordenamiento tridimensional de los metalociclos en la estructura cristalina a lo largo del eje cristalográfico a . Por claridad, se han omitido las moléculas de sustrato, contraiones y moléculas de disolvente. Los colores representan: Pd, púrpura; N, azul; C, gris.

3.2.1.5 Complejo de inclusión con el sustrato **59**

La adición de un equivalente de sustrato **59** sobre una disolución de $52a \cdot 6NO_3$ (5 mM) en D_2O (**Esquema 37**), da lugar a un RMN de 1H análogo al que se obtiene tras la adición del sustrato **41**. En este caso, la inclusión de **59** en la cavidad del metalociclo provoca la duplicidad de las señales correspondientes a la parte metalocíclica del complejo de inclusión $59\subset 52a \cdot 6NO_3$ debido a la pérdida del plano horizontal de simetría característico del metalociclo libre. De nuevo, el mayor apantallamiento se observa para la señal de los protones H_o del sustrato en el complejo de

inclusión, de modo que se asume el mismo modo de inserción que en el caso de **41**. Al trabajar con defecto de sustrato respecto a metalociclo también se confirma el establecimiento de un equilibrio, de inclusión-exclusión del sustrato, lento en la escala de tiempo de RMN.



Esquema 37. Autoensamblaje del complejo de inclusión **59C52a·6NO₃**.

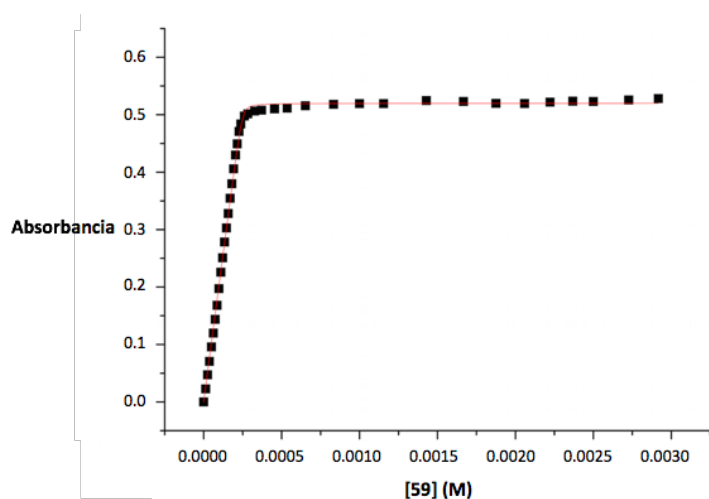


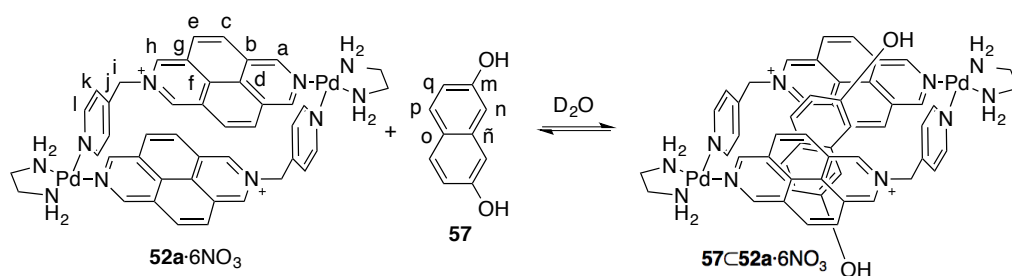
Figura 52. Representación de la curva de adición para el cálculo de la constante de asociación (K_a) entre el metalociclo **52a·6NO₃** y **59**.

La existencia de una banda de transferencia de carga entre el sustrato y el receptor situada entre 425 nm y 525 nm, con su máximo alrededor de 460 nm, ha permitido calcular, mediante espectroscopía UV-Vis, la constante de equilibrio del proceso en agua, resultando un valor de $1.87 \times 10^6 \pm 7.32 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ y confirmándose además la formación de un complejo de inclusión de estequiometría 1:1.

3.2.1.6 Complejo de inclusión con 2,7-dihidroxinaftaleno (**57**)

A diferencia del 1,5-dihidroxinaftaleno, la adición de defecto de 2,7-dihidroxinaftaleno sobre una disolución acuosa (5 mM) de metalociclo **52a·6NO₃** (**Esquema 38**) produce un RMN de ^1H en el que se observa un único conjunto de señales para los núcleos del metalociclo debido a que la

entrada y salida de **57** en la cavidad es rápida en la escala de tiempo de RMN (**Figura 53**). La adición de exceso de sustrato, respecto a metalociclo, provoca el apantallamiento de todas las señales de los núcleos del metalociclo en el complejo de inclusión, así como del sustrato, respecto a los componentes libres ($\Delta\delta_{Ha} = -0.1$ ppm, $\Delta\delta_{Hh} = -0.38$ ppm, $\Delta\delta_{He} = -0.47$ ppm, $\Delta\delta_{Hc} = -0.62$ ppm). Esto es debido al establecimiento de interacciones π - π entre el sustrato, π -dador, y el metalociclo, π -aceptor. A diferencia de estas, las señales correspondientes a los núcleos del anillo de piridina en el complejo de inclusión se mueven a campo bajo ($\Delta\delta_{Hl} = 0.3$ ppm y $\Delta\delta_{Hk} = 0.23$ ppm) debido a su participación en enlaces de tipo C-H $\cdots\pi$ con alguno de los protones del sustrato.



Esquema 38. Autoensamblaje del complejo de inclusión **57C52a·6NO₃**.

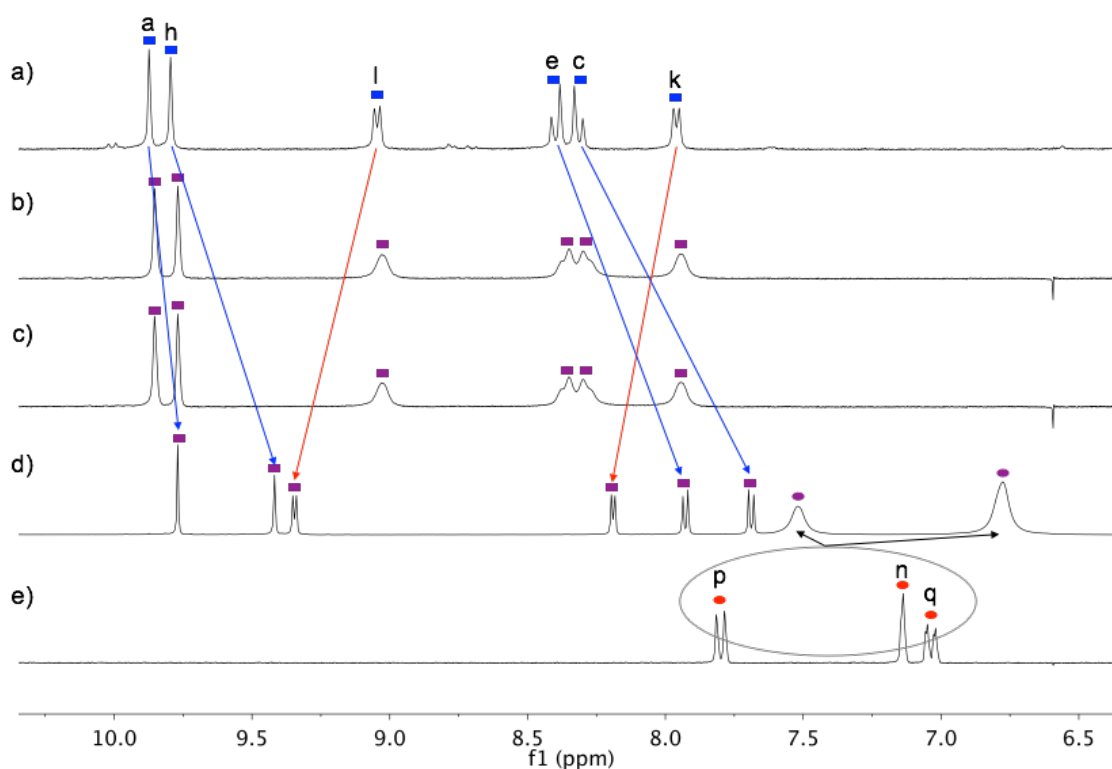
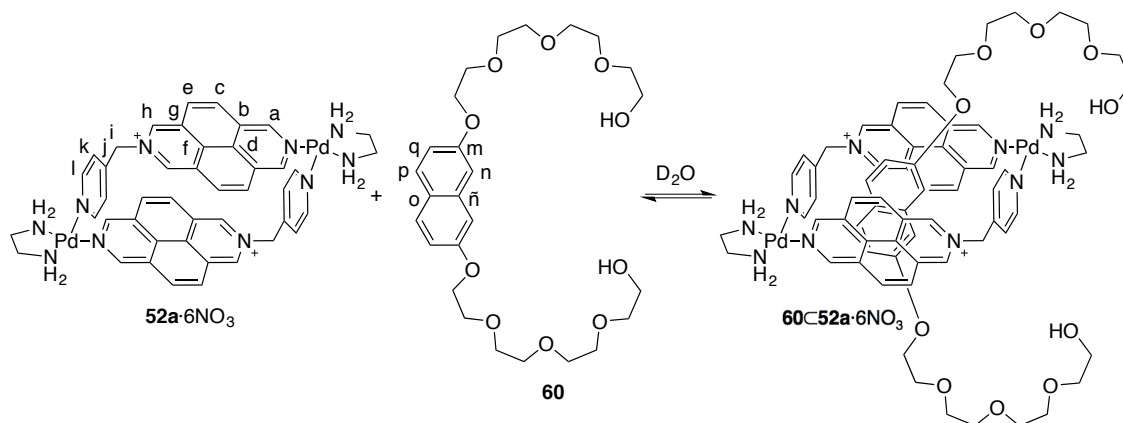


Figura 53. Espectros parciales de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz, 25 °C) de: a) **52a·6NO₃**, b) **52a·6NO₃** y 0.5 equiv. de **57**, c) **52a·6NO₃** y 1 equiv. de **57**, d) **52a·6NO₃** y 7 equiv. de **57**, e) **57**. Leyenda: rectángulos azules, **52a·6NO₃** libre; rectángulos morados, señales promedio de **52a·6NO₃** libre y complejo; círculos morados, señales promedio de **57** libre y complejo; círculos rojos, **57** libre.

3.2.1.7 Complejo de inclusión con el sustrato **60**

Al igual que ocurría con **58**, la adición de medio equivalente de sustrato **60** sobre una disolución de metalociclo **52a**·6NO₃ (5 mM) en D₂O (*Esquema 39*), produce, en RMN de ¹H, la aparición de dos conjuntos de señales para el metalociclo, indicando que la introducción de las cadenas de polietilenglicol en el 2,7-dihidroxinaftaleno ralentiza la entrada y salida del sustrato **60** en la cavidad del metalociclo, observándose las señales para el metalociclo libre y complejo (*Figura 54*).

En el espectro de RMN de ¹H de **60**⊂**52a**·6NO₃ se observa que la señal de sustrato más apantallada en aquella correspondiente al protón H_n, seguida de H_p y finalmente H_q ($\Delta\delta_{Hn} = -4.52$ ppm, $\Delta\delta_{Hp} = -4.3$ ppm y $\Delta\delta_{Hq} = -1.64$ ppm). Así, se confirma que el modo de inclusión de **60** en la cavidad de **52a**·6NO₃ es aquel en el que H_n y H_p se sitúan perpendiculares a los planos que contienen a los anillos de piridina del metalociclo. Debido a interacciones C-H... π que H_n y H_p establecen con los núcleos de los anillos de piridina, estos últimos aparecen desplazados a campo bajo en el complejo de inclusión. El especial modo de inclusión de **60** en la cavidad provoca una disminución de la simetría en el complejo de inclusión **60**⊂**52a**·6NO₃, al perder el metalociclo el centro de inversión. Esta pérdida induce la duplicidad de las señales de la parte metalocíclica correspondientes al complejo de inclusión, haciendo que en una misma supramolécula de complejo de inclusión los dos ligandos que la forman sean químicamente no equivalentes.



Esquema 39. Autoensamblaje del complejo de inclusión **60**⊂**52a**·6NO₃.

Se ha calculado, mediante espectroscopía UV-Vis, un valor de $8.11 \times 10^4 \pm 1.30 \times 10^4$ M⁻¹ para la constante de complejación de **60** en la cavidad de **52a**·6NO₃ (*Figura 55*), un valor significativamente inferior que el obtenido con el sustrato **59**.

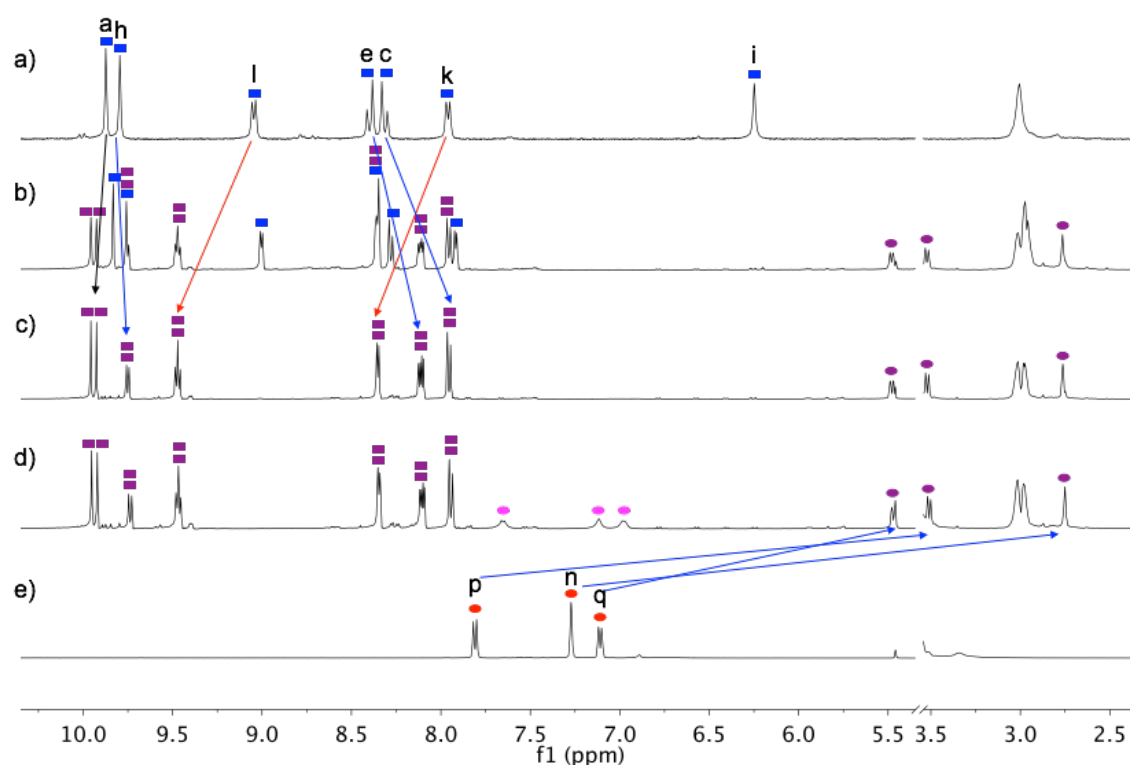


Figura 54. Espectros parciales de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz, 25 $^\circ\text{C}$) de: a) $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$, b) $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ y 0.5 equiv. de **60**, c) $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ y 1 equiv. de **60**, d) $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ y 2 equiv. de **60**, e) **60**. *La señal de H_i no se observa en el complejo de inclusión ya que se ha deuterado. Leyenda: rectángulos azules, $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ libre; rectángulos morados, $60\subset 52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ (parte metalocíclica); círculos morados, $60\subset 52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ (sustrato); círculos magenta, protones aromáticos del sustrato **60** en exceso; círculos rojos, protones aromáticos del sustrato **60** libre.

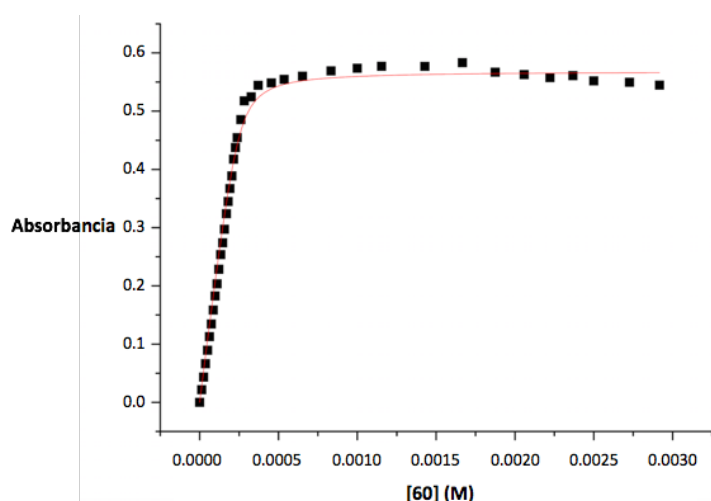


Figura 55. Representación de la curva de adición para el cálculo de la constante de asociación (K_a) entre el metalociclo $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ y **60**.

3.2.2 Autoensamblaje de [2]catenanos

Una vez comprobada la habilidad del metalociclo **52a**·6NO₃ como receptor de sustratos derivados de 1,5-dioxinaftaleno, de 2,7-dioxinaftaleno y de hidroquinona, nos planteamos el autoensamblaje de catenanos dirigido por la coordinación a centros metálicos. Para ello, se eligieron los ciclofanos BPP34C10 (**42**)^[39] y DN38C10 (**44**)^[40] (**Figura 56**). Estos dos ciclofanos poseen unidades de reconocimiento derivadas de hidroquinona y de 1,5-dioxinaftaleno respectivamente, y por ello características electrónicas y de tamaño complementarias a las del metalociclo. A partir de los resultados obtenidos en la formación de complejos de inclusión con **52a**·6NO₃, es de esperar la entrada de una única subunidad aromática en el interior de la cavidad metalocíclica y por tanto el autoensamblaje de [2]catenanos.

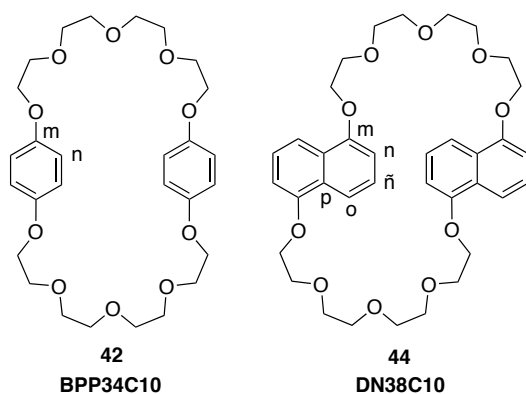
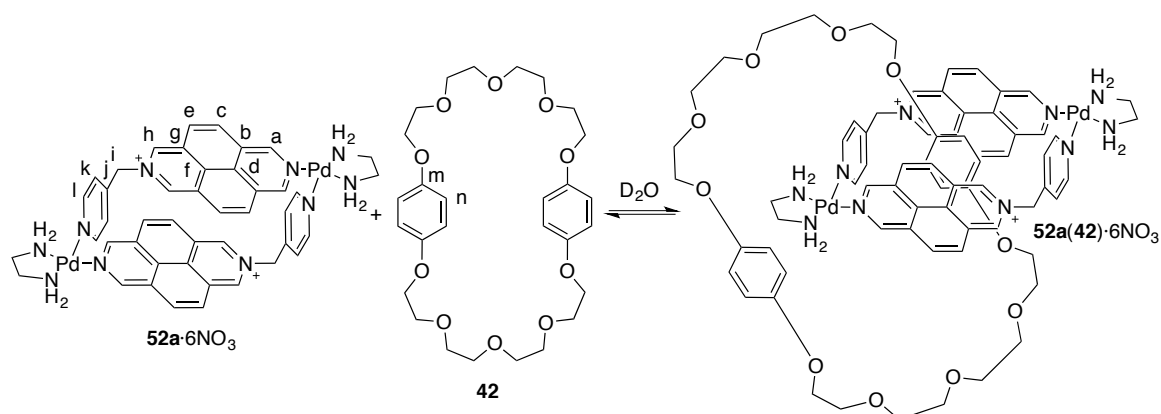


Figura 56. Ciclofanos (**42** y **44**) empleados para el autoensamblaje de [2]catenanos con **52a**·6NO₃.

3.2.2.1 Catenano con BPP34C10 (**42**)

La adición de un equivalente de **42** sobre una disolución de **52a**·6NO₃ (5 mM) en D₂O resulta en una mezcla de color amarillo intenso (**Esquema 40**) debido al establecimiento de interacciones π - π , y la consiguiente aparición de una banda de transferencia de carga en la región del visible del espectro electromagnético.



Esquema 40. Autoensamblaje del catenano **52a(42)**·6NO₃.

El espectro de RMN de ^1H de la mezcla difiere significativamente del de los componentes por separado (**Figura 57**), siendo consistente con la formación de la supramolécula esperada. En cuanto a las señales de los componentes en $52\text{a}(\mathbf{42})\cdot 6\text{NO}_3$, se observa en primer lugar el desdoblamiento de todas las señales de la parte metalocíclica, lo cual se explica por una rotación lenta del ciclofano, formando parte del catenano, respecto a la escala de tiempo de RMN, lo que provoca una pérdida de simetría con respecto al metalociclo. Este movimiento es aquel en el que el ciclofano recorre el metalociclo interaccionando con una y otra subunidad de diazapireno (**Figura 58**). Si dicho movimiento fuese rápido, las resonancias de los núcleos de las dos subunidades de ligando serían las mismas, es decir, un promedio entre las que se encuentran interaccionando y las que no. Por otra parte, se observa más de una señal para los núcleos aromáticos de **42**, lo que indica que el movimiento del ciclofano, que intercambia el anillo de dentro de la cavidad con el de fuera de esta, es lento en la escala de tiempo de RMN.

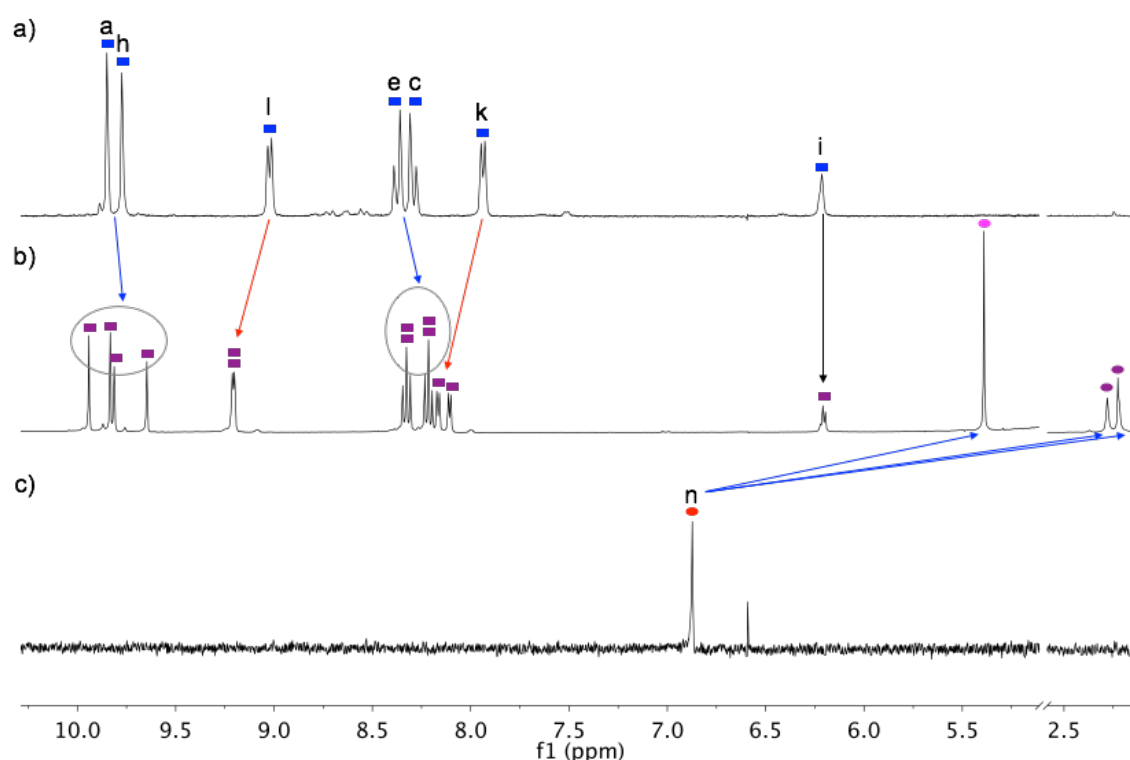


Figura 57. Espectros parciales de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz, 25 °C) de: a) $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$, b) $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ y 1 equiv. de **42**. c) **42**. Leyenda: rectángulos azules, $52\text{a}\cdot 6\text{NO}_3$ libre; rectángulos morados, $52\text{a}(\mathbf{42})\cdot 6\text{NO}_3$ (parte metalocíclica); círculos morados, $52\text{a}(\mathbf{42})\cdot 6\text{NO}_3$ (fenileno dentro de la cavidad metalocíclica); círculo magenta, $52\text{a}(\mathbf{42})\cdot 6\text{NO}_3$ (fenileno fuera de la cavidad); círculo rojo, **42** libre.

En lo que se refiere a las señales del ciclofano formando parte de $52\text{a}(\mathbf{42})\cdot 6\text{NO}_3$, la señal a 5.41 ppm se corresponde con los protones del anillo de fenileno situado fuera de la cavidad, mientras que el anillo de hidroquinona en el interior del metalociclo da lugar a dos señales a 2.30 y 2.24 ppm, respectivamente. Considerando el equilibrio de *rocking* (movimiento de balanceo) en

52a(42)·6NO₃ como rápido en la escala de tiempo de RMN (**Figura 59**), H_{n1} y H_{n2} serían equivalentes (al igual que H_{n3} y H_{n4}), de modo que deberían aparecer dos señales, para el anillo de fenileno dentro de la cavidad. Además, estas dos señales deberían ser dos singuletes. Sin embargo, suponiendo un movimiento de *rocking* lento en la escala de tiempo de RMN, y considerando el establecimiento de interacciones CH··· π entre estos protones y los anillos de piridina químicamente diferentes, H_{n1} y H_{n2}, al igual que H_{n3} y H_{n4}, se harían distintos en el espectro de RMN de ¹H, apareciendo como cuatro señales diferentes, al ser los cuatro núcleos químicamente no equivalentes. Además estas señales aparecerían en forma de dobletes desdoblados debido al acoplamiento con los protones en *orto* y *meta* (**Figura 59**). A la vista del RMN de ¹H (**Figura 57**) podemos concluir que la presencia de dos señales a campo alto para el anillo de fenileno incluido en la cavidad del metalociclo se debe a un movimiento de *rocking* rápido en la escala de tiempo de RMN.

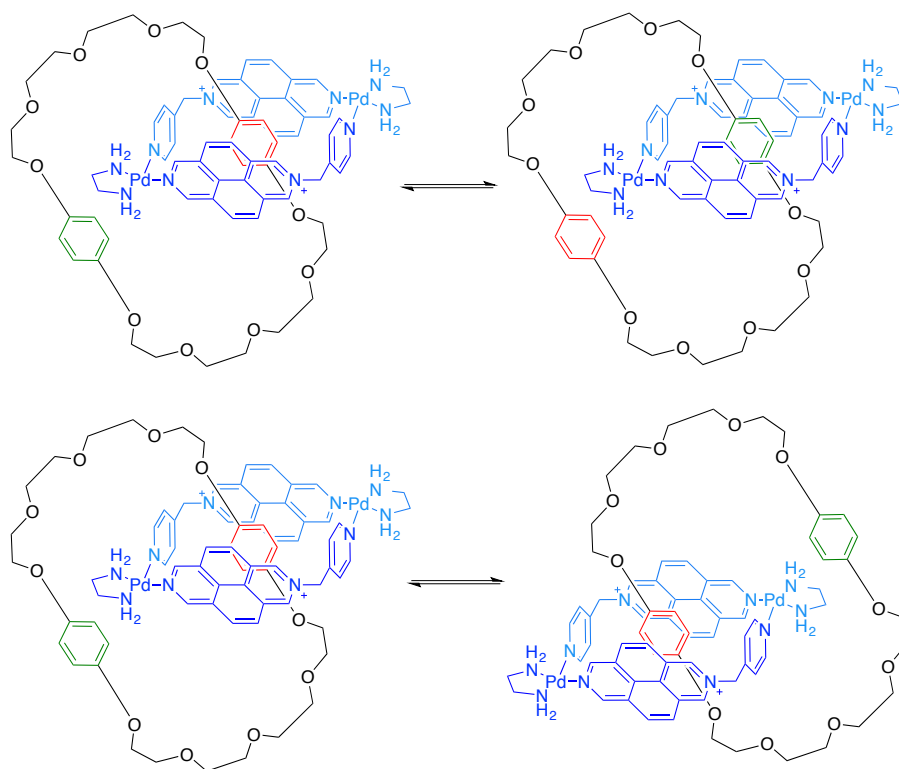


Figura 58. Movimientos de intercambio de los anillos aromáticos del ciclofano en **52a(42)·6NO₃**.

Respecto a la parte metalocíclica del catenano, los mayores cambios se observan para los protones de las piridinas, que se desplazan a campo bajo respecto al metalociclo libre como consecuencia del establecimiento de interacciones CH··· π con los núcleos aromáticos del ciclofano en el interior de la cavidad ($\Delta\delta_{Hk,HI} = 0.2$ ppm).

En un experimento de RMN de ¹H, registrado para una disolución de **52a·6NO₃** con defecto del ciclofano **42** en D₂O, se observan dos conjuntos de señales, uno de ellos correspondiente al

catenano **52a(42)**·6NO₃ y otro atribuible al metalociclo **52a**·6NO₃ libre. Este hecho implica que el equilibrio de autoensamblaje de la supramolécula es lento en la escala de tiempo de RMN, pudiendo así confirmarse la estequiometría 1:1, propuesta para el agregado, mediante integración relativa de las señales de los diferentes componentes.

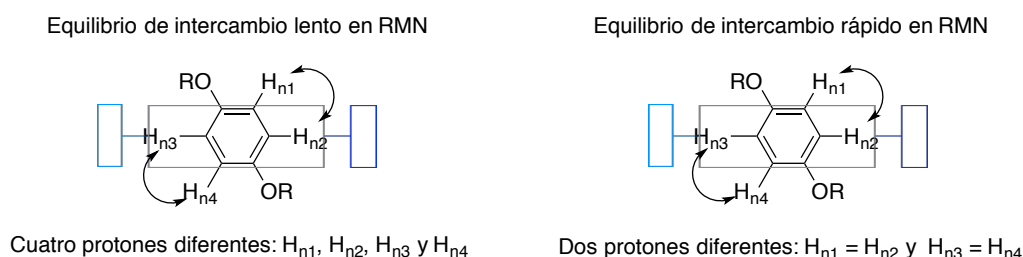


Figura 59. Equilibrio en el que los núcleos H_{n1} y H_{n2} así como H_{n3} y H_{n4} (del anillo aromático del ciclofano en el interior de la cavidad) se intercambian para formar enlaces CH···π con las piridinas perpendiculares del metalociclo.

Se obtuvieron cristales del catenano **52a(42)**·6NO₃, aptos para su estudio mediante difracción de rayos-X de monocristal, por evaporación lenta de una disolución equimolar de **52a**·6NO₃ y **42** (2.5 mM) en presencia de NaNO₃ (0.5 M) en agua.

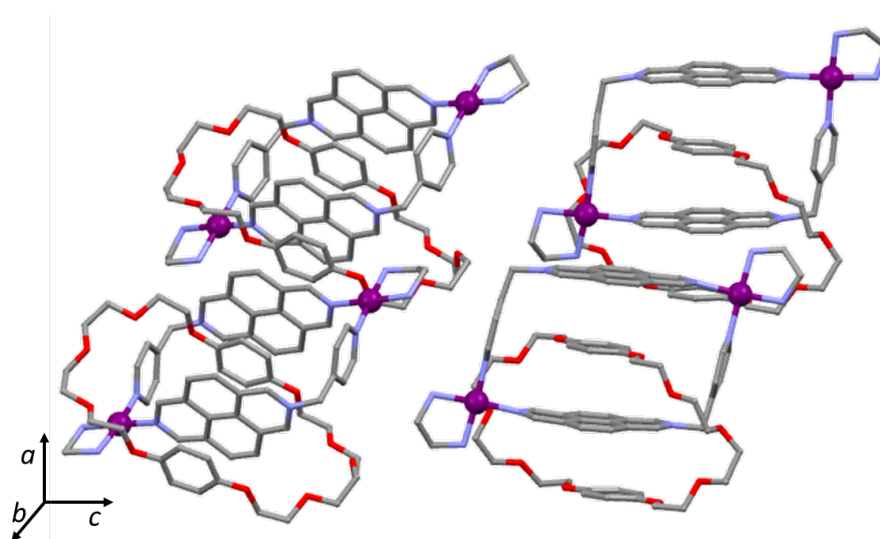


Figura 60. Representación de la mínima unidad asimétrica de la estructura cristalina P1 del catenano **52a(42)**·6NO₃. Átomos de hidrógeno, contraiones, moléculas de agua y átomos desordenados se han omitido para mayor claridad. Código de colores: Pd, púrpura; C, gris; N, azul; O, rojo.

En estas condiciones, **52a(42)**·6NO₃ cristaliza en el sistema triclínico (grupo espacial quirral P1), con una estructura cristalina especialmente compleja en la que la celda unidad está formada por cuatro [2]catenanos simétricamente no equivalentes (**Figura 60**). A pesar de ser simétricamente no equivalentes, por su similitud estructural, a continuación se describen los aspectos estructurales asociados a uno de los cuatro catenanos incluidos en la celda unidad (**Figura 61**).

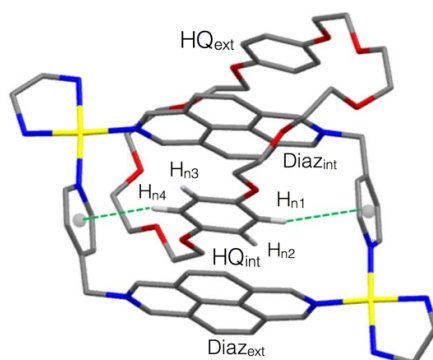


Figura 61. Representación de uno de los [2]catenanos simétricamente no equivalentes dentro de la estructura cristalina *P1*. Con líneas verdes discontinuas se muestran las interacciones C-H $\cdots\pi$ entre H_{n4} y H_{n1} y los anillos de piridina. Código de colores: Pd, amarillo; C, gris; N, azul; O, rojo.

En la estructura cristalina se puede observar cómo una molécula de **42** se encuentra perfectamente entrelazada a una del receptor **52a**·6NO₃, situando los anillos fenilénicos (HQ_{ext} y HQ_{int}) en torno a una subunidad de diazapireno (Diaz_{int}), de modo que se establece un sistema de interacciones π - π formado por cuatro componentes HQ_{ext}/Diaz_{int}/HQ_{int}/Diaz_{ext} con parámetros geométricos, para los distintos anillos aromáticos, que concuerdan con el establecimiento de este tipo de interacciones. En la **Tabla 4** se indican las distancias entre centroides, d_{cent} , y los ángulos entre planos, \angle_p .

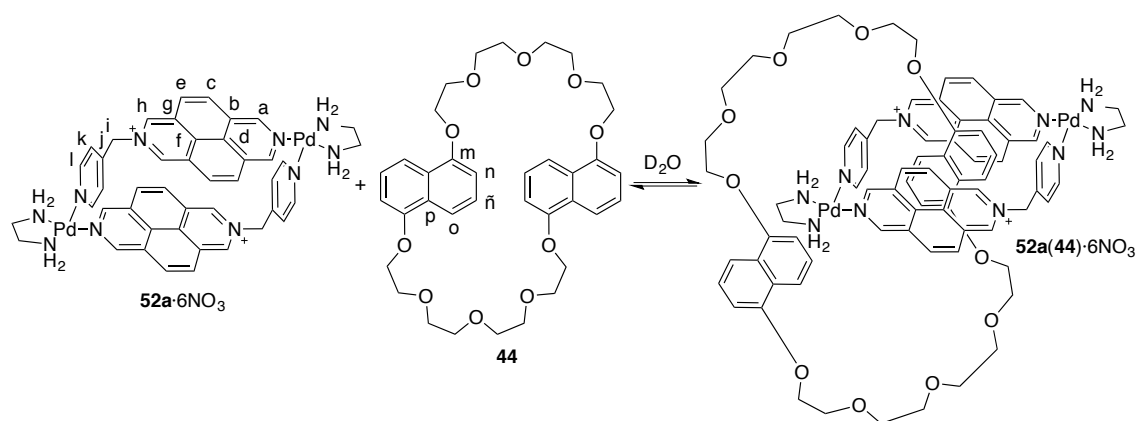
Tabla 4. Parámetros geométricos para los anillos aromáticos que establecen interacciones π - π en uno de los [2]catenanos de la estructura cristalina *P1* de **52a(42)**·6NO₃.

Anillos	d_{cent} (Å)	\angle_p (°)
HQ _{ext} /Diaz _{int}	3.57	4.2
Diaz _{int} /HQ _{int}	3.41	0.6
HQ _{int} /Diaz _{ext}	3.41	1.5

En la estructura cristalina se observa además cómo dos de los protones del fenileno en el interior de la cavidad están formando enlaces CH $\cdots\pi$ con los anillos de piridina no equivalentes del metalociclo, con parámetros geométricos acordes con el establecimiento de este tipo de interacción (distancia $d(\text{H}_{n4}\cdots\pi) = 2.83$ Å, ángulo $\angle(\text{C-H}\cdots\pi) = 161.1^\circ$; $d(\text{H}_{n1}\cdots\pi) = 3.18$ Å, ángulo $\angle(\text{C-H}\cdots\pi) = 163.2^\circ$).

3.2.2.2 Catenano con DN38C10 (**44**)

Si sobre una disolución de **52a**·6NO₃ (5 mM) en D₂O se adiciona un equivalente de ciclofano **44**, se produce un cambio de coloración en la mezcla, que pasa de amarilla a rojiza por efecto de la aparición de interacciones π - π (**Esquema 41**).



Esquema 41. Autoensamblaje del catenano **52a(44)·6NO₃**.

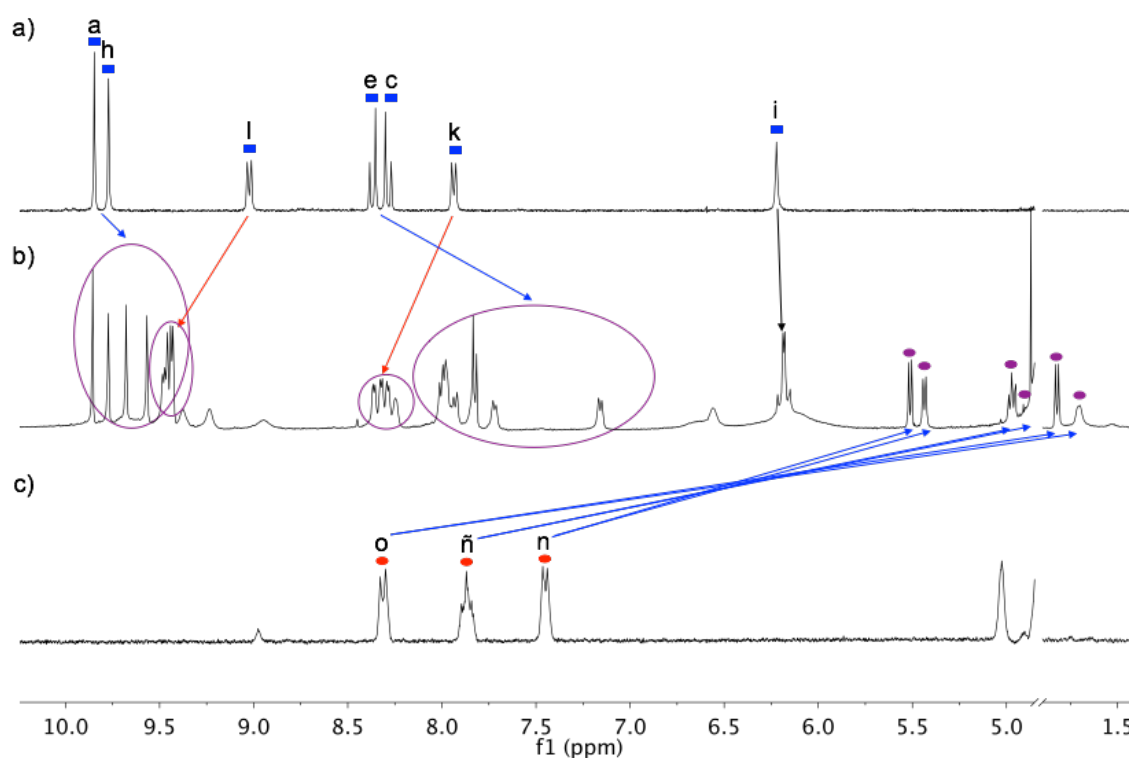


Figura 62. Espectros parciales de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz, 25 °C) de: a) **52a·6NO₃**, b) **52a·6NO₃** y 1 equiv. de **44**, c) **44**. Leyenda: rectángulos azules, **52a·6NO₃** libre; dentro de circunferencias de color morado, **52a(44)·6NO₃** (parte metalocíclica); círculos morados, **52a(44)·6NO₃** (naftaleno dentro de la cavidad metalocíclica); círculos rojos, señales aromáticas de **44** libre.

En el espectro de RMN de ^1H de esta mezcla se observa un claro desdoblamiento de las señales del metalociclo, con más grupos de señales que en el caso del catenano **52a(42)·6NO₃**. Los experimentos de RMN en 1D y en 2D ayudan a entender los desdoblamientos observados. El RMN de ^1H de la especie autoensamblada (**Figura 62**), se explica considerando un movimiento lento, en la escala de tiempo de RMN, del ciclofano intercambiándose entre una y otra unidad de

diazapireno del metalociclo, al igual que ocurría con el ciclofano **42**. En consecuencia, los dos ligandos que componen **52a**·6NO₃ dejan de ser equivalentes, con lo que aparecen el doble de señales respecto al metalociclo sin complejar. Por otra parte, el desdoblamiento adicional que se observa a mayores es consecuencia de la introducción en la cavidad de una subunidad derivada de 1,5-dioxinaftaleno que, como se ha visto para los complejos de inclusión derivados de esta unidad estructural (*apartado 3.2.1*), provoca una pérdida de simetría por el plano horizontal del metalociclo, de modo que la cara superior e inferior de cada uno de los ligandos son a su vez no equivalentes. Así pues, estos dos efectos sumados resultan en la no equivalencia de todos los núcleos de la parte metalocíclica del catenano. Respecto al ciclofano, se observan para este únicamente dos grupos de señales una vez formado el catenano. Estos dos grupos de señales (círculos morados en la **Figura 62**), se corresponden con los seis protones de la subunidad de naftaleno dentro de la cavidad del metalociclo. La formación del catenano resulta en una pérdida de simetría de la subunidad de 1,5-dioxinaftaleno en el interior de la cavidad, llevando consigo la no equivalencia de los seis protones naftalénicos. Respecto a las señales correspondientes al anillo de naftaleno situado fuera de la cavidad, estas deberían observarse en la región del espectro comprendida entre 5 y 7 ppm, sin embargo, en este caso dichas señales no se observan debido al ensanchamiento de las señales en la zona indicada del espectro. La estequiometría 1:1, propuesta para **52a(44)**·6NO₃, pudo confirmarse mediante integración relativa de las señales de los componentes en un experimento registrado con defecto de **44**.

3.2.3 Autoensamblaje de (pseudo)rotaxanos

Tras los buenos resultados obtenidos en la formación de complejos de inclusión y [2]catenanos con el metalociclo **52a**·6NO₃ así como los trabajos de Stoddart y col. en la construcción de rotaxanos empleando interacciones entre unidades π -deficientes y π -excedentes,^[41] nos planteamos el autoensamblaje de nuevos (pseudo)rotaxanos empleando el metalociclo **52b**·6NO₃, análogo de Pt(II) del metalociclo **52a**·6NO₃, y los sustratos lineales **61-63** (**Figura 63**).

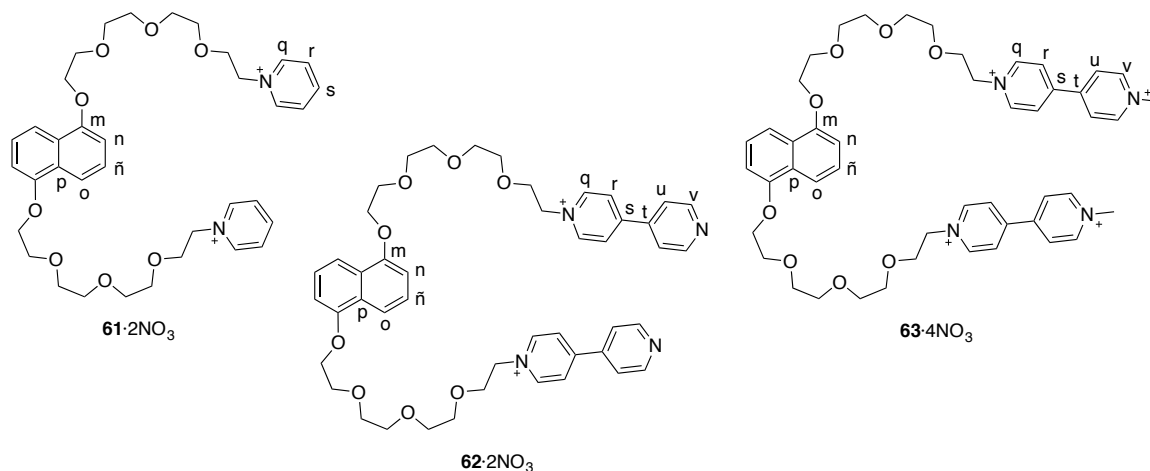
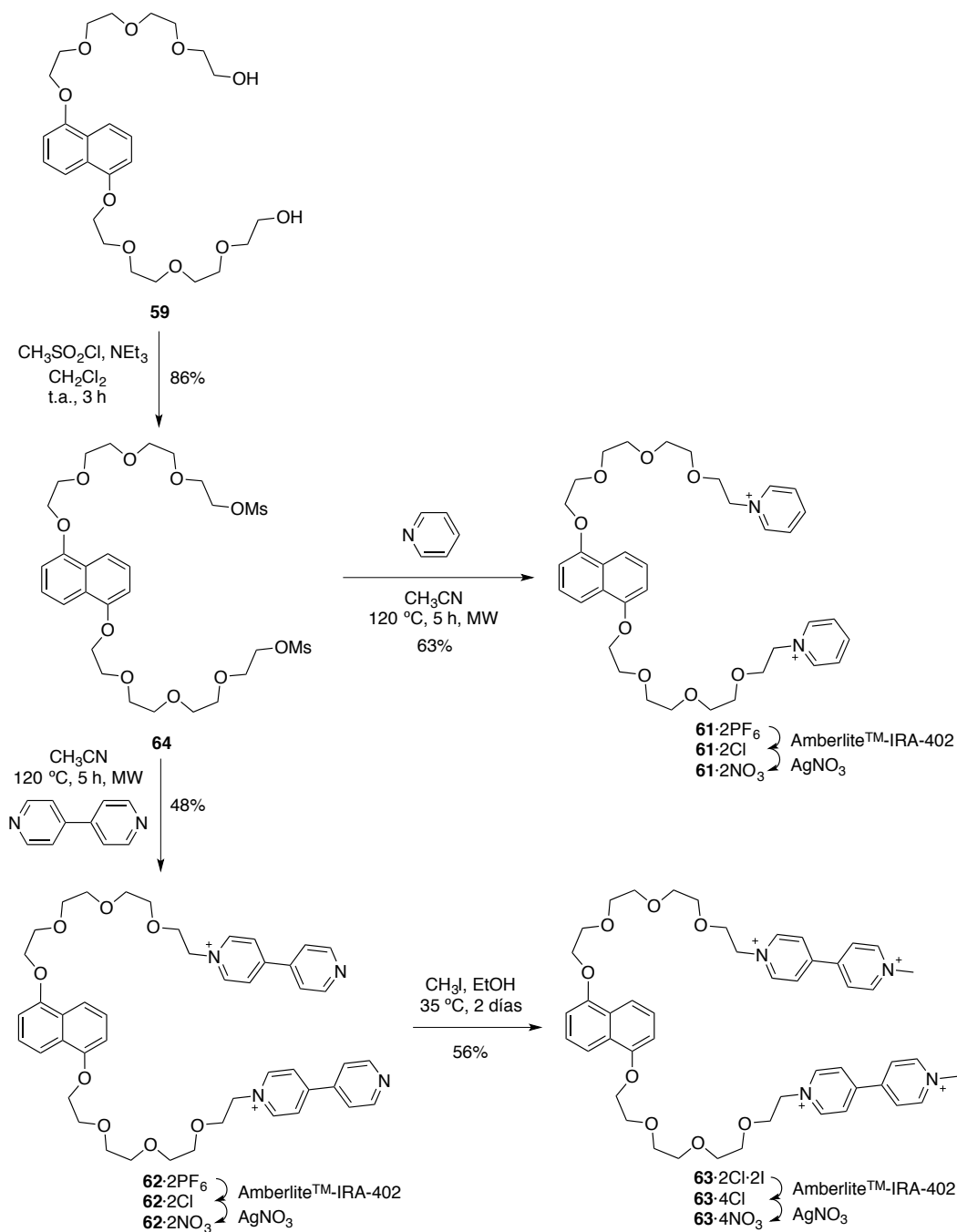


Figura 63. Sustratos lineales (**61-63**) empleados en el autoensamblaje de (pseudo)rotaxanos con **52b**·6NO₃.

3.2.3.1 Síntesis de los sustratos lineales 61-63

La síntesis de **61-63** comienza con una mesilación del diol **59**,^[35] y subsecuente sustitución nucleófila con piridina o 4,4'-bipiridina del dimesilato **64**. Los compuestos **61,62**·2OMs así obtenidos son transformados en sus correspondientes sales de nitrato a través de reacciones de metátesis (*Esquema 42*).

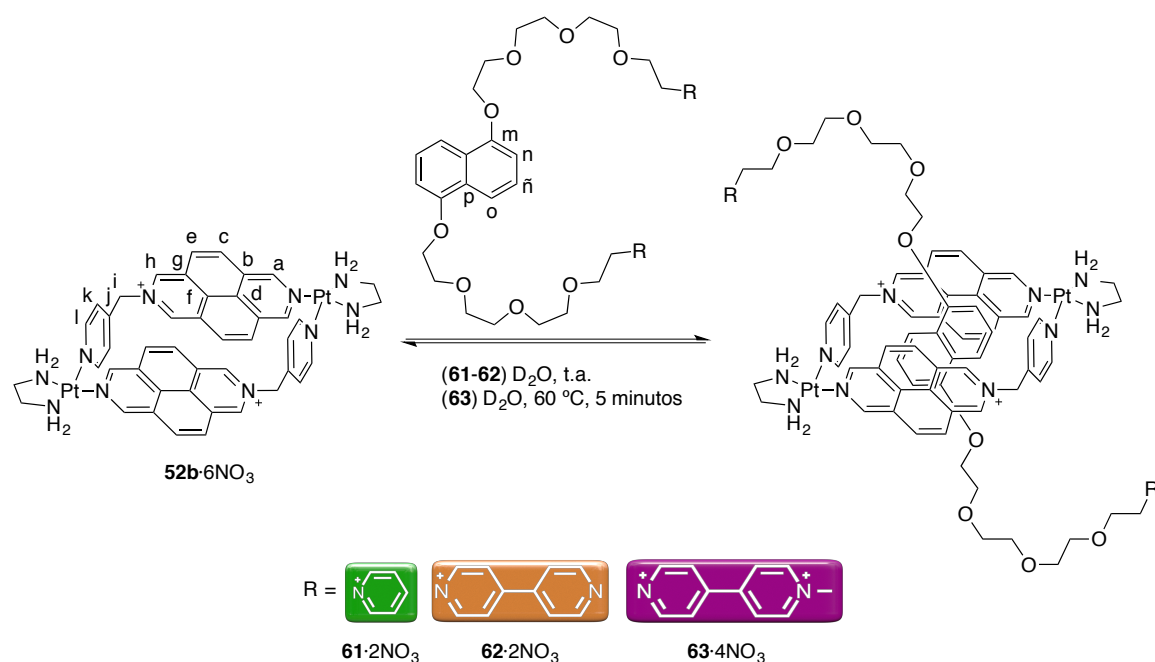


Esquema 42. Síntesis de los sustratos lineales **61-63**.

El tratamiento de $62 \cdot 2\text{Cl}$ con yoduro de metilo, a $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 días en etanol, la lugar al compuesto $63 \cdot 2\text{Cl} \cdot 2\text{I}$. De igual modo que para los sustratos anteriores, las reacciones de metátesis con los intercambiadores de aniones adecuados permiten la obtención de sus sales de cloruro o nitrato.

Los componentes lineales $61, 62 \cdot 2\text{NO}_3$ y $63 \cdot 4\text{NO}_3$ se caracterizan por presentar una subunidad derivada de 1,5-dioxinaftaleno en su esqueleto, susceptible de ser eficientemente reconocida y complejada por el metalociclo $52b \cdot 6\text{NO}_3$. Estos sustratos se diferencian en las subunidades terminales a cada uno de los lados de las cadenas de polietilenglicol unidas al 1,5-dioxinaftaleno. Para el sustrato **61**, estas subunidades finales son piridinas alquiladas, para el sustrato **62**, 4,4'-bipiridinas monoalquiladas, mientras que **63** posee en sus extremos 4,4'-bipiridinas dialquiladas. De este modo, los sustratos **61** y **62** se caracterizan por presentar dos cargas positivas en su estructura, a diferencia del sustrato **63** que tiene el doble de cargas. Como se expondrá a continuación esta característica tiene efectos muy significativos en el autoensamblaje de los respectivos (pseudo)rotaxanos con $52b \cdot 6\text{NO}_3$.

3.2.3.2 Autoensamblaje de (pseudo)rotaxanos con los sustratos **61-63**



Esquema 43. Autoensamblaje del pseudorotaxano $62C52b \cdot 8\text{NO}_3$ y de los rotaxanos $61C52b \cdot 8\text{NO}_3$ y $63C52b \cdot 10\text{NO}_3$.

Al igual que para los complejos de inclusión $56C52a \cdot 6\text{NO}_3$, $41C52a \cdot 6\text{NO}_3$ y $59C52a \cdot 6\text{NO}_3$ (*apartado 3.2.1*), la inserción del 1,5-dioxinaftaleno en la cavidad del metalociclo $52b \cdot 6\text{NO}_3$ (*Esquema 43*), produce el característico desplazamiento a campo alto de los núcleos de la subunidad naftalénica. A modo de ejemplo, cuando se usa el sustrato $62 \cdot 2\text{NO}_3$, $\Delta\delta_{\text{Hn}} = -1.02\text{ ppm}$,

$\Delta\delta_{Hb} = -1.84$ ppm y $\Delta\delta_{Ho} = -5.18$ ppm (**Figura 65**). Los protones H_{a-h} , correspondientes a la parte metalocíclica, también se desplazan a campo alto, mientras que los protones de los anillos de piridina, $H_{k,l}$, se desplazan a frecuencias más altas, resultado del establecimiento de interacciones $C-H \cdots \pi$ con los protones H_o de los sustratos. De nuevo, la inserción de la subunidad de 1,5-dioxinaftaleno en la cavidad del metalociclo produce una pérdida de simetría que conduce a la duplicidad de las señales correspondientes al metalociclo en los (pseudo)rotaxanos. Experimentos llevados a cabo con defecto del componente lineal respecto a metalociclo, mostraron de nuevo el establecimiento de equilibrios lentos, en la escala de tiempo de RMN, para el caso de los tres sustratos lineales, como era de esperar tras los resultados obtenidos para los sustratos con cadenas de polietilenglicol (**41**, **58-60**).

Por otra parte, destaca el hecho de que la mayoría de los protones de las subunidades de piridina o bipyridina terminales en los sustratos lineales se desapantallan ligeramente una vez formados los (pseudo)rotaxanos. Este efecto es consecuencia de una pérdida de las interacciones $\pi-\pi$ intramoleculares entre las subunidades de piridina o bipyridina y dioxoarilo en los sustratos. En este sentido, el grupo del profesor Stoddart ha publicado el uso de compuestos similares en la síntesis de pseudorotaxanos y rotaxanos, observando que, tanto en estado sólido como en disolución, la subunidad de 1,5-dioxinaftaleno en este tipo de compuestos se encuentra flanqueada entre subunidades de viológeno debido a interacciones $\pi-\pi$ intramoleculares.^[42]

Tal y como se muestra en la **Figura 64**, la adición de un equivalente de **61**·2NO₃ sobre una disolución (5 mM) de metalociclo **52b**·6NO₃ en D₂O da lugar, en pocos minutos y a temperatura ambiente, a un RMN de ¹H consistente con la formación del rotaxano **61**⊂**52b**·8NO₃. Al mismo tiempo, la mezcla líquida pasa de tener un color amarillo a adquirir una tonalidad más anaranjada, debido al establecimiento de una transferencia de carga entre la subunidad naftalénica del sustrato y las paredes π -aceptoras del metalociclo.

En contraste con esto, si este mismo experimento se lleva a cabo con **62**·2NO₃, de nuevo la disolución resultante adquiere un color naranja por la misma razón, sin embargo, el RMN de ¹H registrado después de dos días a temperatura ambiente es ligeramente más complejo, mostrando un conjunto nuevo de señales correspondiente a **62**⊂**52b**·8NO₃ además de otras señales de menor intensidad correspondientes al metalociclo y al sustrato sin complejar (**Figura 65**). Así pues, se establece que la inclusión de **62** en la cavidad del metalociclo genera un pseudorotaxano, en donde el desenhebramiento del componente lineal está permitido por la ausencia de *stoppers*. La formación del pseudorotaxano **62**⊂**52b**·8NO₃ es en esencia un equilibrio con un valor calculado para la constante de equilibrio termodinámica, en agua y a temperatura ambiente, de $1.0 \times 10^4 \pm 1.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$.

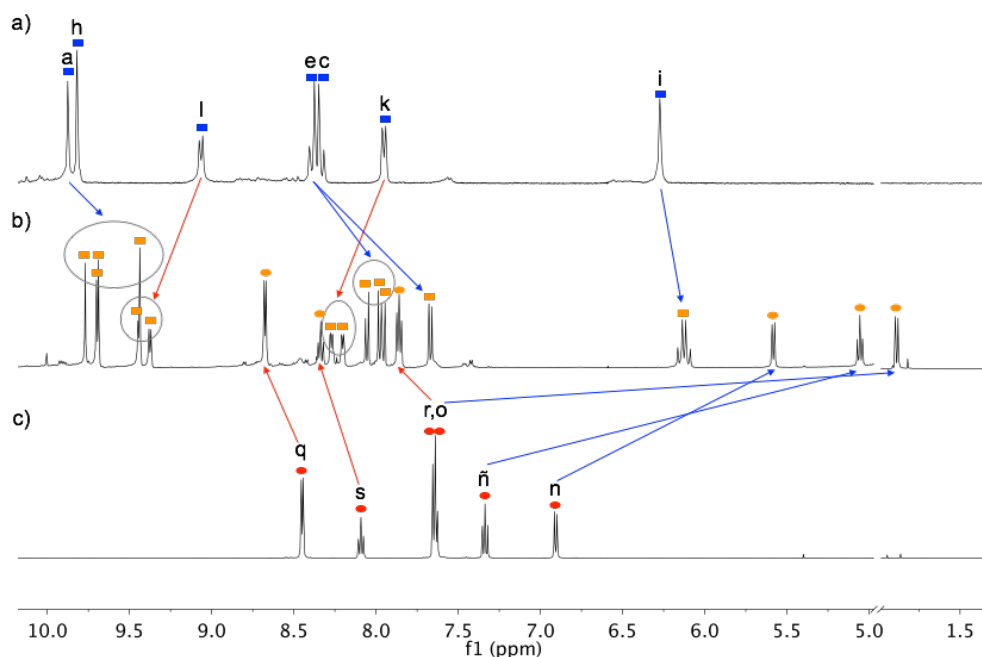


Figura 64. Espectros parciales de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz, 25 °C) de: a) $52\text{b}\cdot 6\text{NO}_3$, b) $52\text{b}\cdot 6\text{NO}_3$ y 1 equiv. de $61\cdot 2\text{NO}_3$, c) $61\cdot 2\text{NO}_3$. Leyenda: rectángulos azules, $52\text{b}\cdot 6\text{NO}_3$ libre; rectángulos naranjas, $61\subset 52\text{b}\cdot 8\text{NO}_3$ (parte metalocíclica); círculos naranjas, $61\subset 52\text{b}\cdot 8\text{NO}_3$ (parte correspondiente al componente lineal); círculos rojos, señales aromáticas de $61\cdot 2\text{NO}_3$ libre.

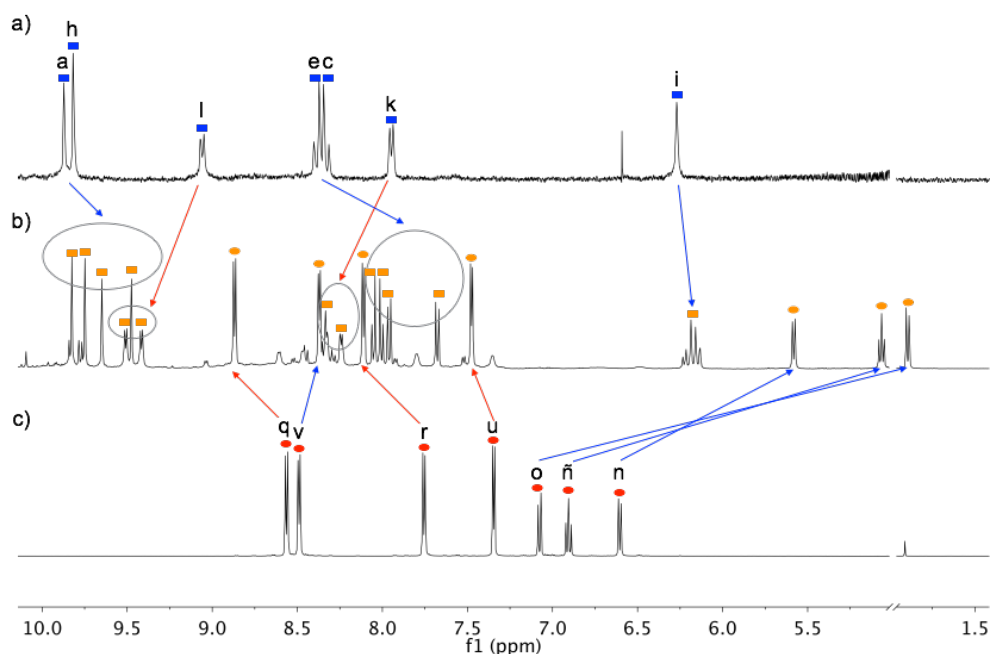


Figura 65. Espectros parciales de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz, 25 °C) de: a) $52\text{b}\cdot 6\text{NO}_3$, b) $52\text{b}\cdot 6\text{NO}_3$ y 1 equiv. de $62\cdot 2\text{NO}_3$ después de 2 días a t.a., c) $62\cdot 2\text{NO}_3$. Leyenda: rectángulos azules, $52\text{b}\cdot 6\text{NO}_3$ libre; rectángulos naranjas, $62\subset 52\text{b}\cdot 8\text{NO}_3$ (parte metalocíclica); círculos naranjas, $62\subset 52\text{b}\cdot 8\text{NO}_3$ (parte correspondiente al componente lineal); círculos rojos, señales aromáticas de $62\cdot 2\text{NO}_3$ libre.

Por otra parte, si sobre una disolución (5 mM) del metalociclo **52b**·6NO₃ se añade un equivalente de **63**·4NO₃, el espectro de RMN de ¹H registrado tras dejar la mezcla a temperatura ambiente durante una semana, es en realidad una suma de los espectros individuales del metalociclo y el sustrato sin complejar, es decir, el autoensamblaje del rotaxano no se produce a temperatura ambiente. Si esta misma mezcla líquida se calienta durante 5 minutos a 60 °C y se registra de nuevo el espectro de RMN de ¹H, este muestra claramente la formación del rotaxano **63**⊂**52b**·10NO₃ (**Figura 66**). Si la disolución de **63**⊂**52b**·10NO₃, después de haber sido ensamblado a 60 °C, se deja que alcance temperatura ambiente, no se produce el desenhebramiento del componente lineal ya que las cargas positivas del mismo actúan como *stoppers* electrostáticos, de modo que **63**⊂**52b**·10NO₃ puede ser considerado en realidad un rotaxano.

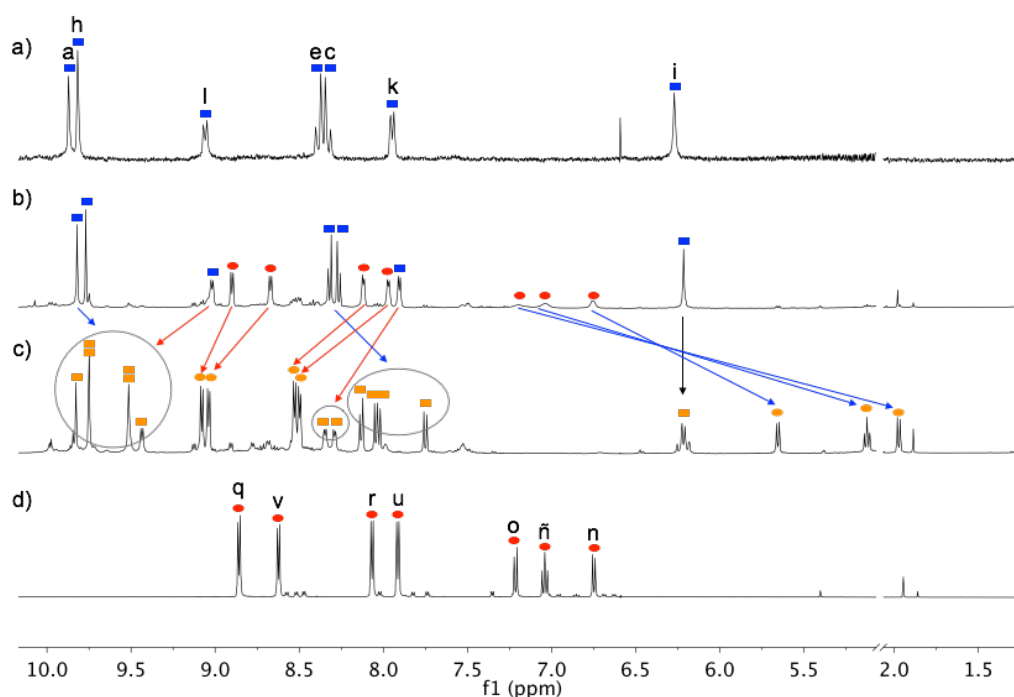


Figura 66. Espectros parciales de RMN de ¹H (D₂O, 500 MHz, 25 °C) de: a) **52b**·6NO₃, b) **52b**·6NO₃ y 1 equiv. de **63**·4NO₃ después de una semana a t.a., c) **52b**·6NO₃ y 1 equiv. de **63**·4NO₃ tras calentamiento durante 5 minutos a 60 °C, d) **63**·4NO₃. Leyenda: rectángulos azules, **52b**·6NO₃ libre; rectángulos naranjas, **63**⊂**52b**·10NO₃ (parte metalocíclica); círculos naranjas, **63**⊂**52b**·10NO₃ (parte correspondiente al componente lineal); círculos rojos, señales aromáticas de **63**·4NO₃ libre.

La razón de los comportamientos diferentes de los tres sustratos anteriores en la formación de las respectivas moléculas mecánicamente entrelazadas, reside en las características electrónicas de las subunidades situadas en los extremos de los mismos. Es decir, cuanto mayor es la densidad de carga positiva situada en los extremos de los sustratos, más impedido se ve el enhebramiento de este a través del metalociclo, cuyas paredes también son aceptoras de densidad electrónica. Así pues se explica que el sustrato lineal con cuatro cargas positivas, **63**·4NO₃, tenga que superar una

energía de activación mayor para que se produzca el proceso de enhebramiento, lo que justificaría la necesidad de calentar para formar el rotaxano correspondiente, mientras que los sustratos $61 \cdot 2NO_3$ y $62 \cdot 2NO_3$, con dos cargas cada uno, se enhebran a través de la cavidad a temperatura ambiente. Una vez incluida la subunidad de dioxoarilo para cada uno de los tres sustratos, $63 \cdot 4NO_3$ y $61 \cdot 2NO_3$ no desenhebran, mientras que $62 \cdot 2NO_3$ sí lo hace.

3.2.4 Autoensamblaje de catenanos trimetálicos

Como ya se ha expuesto en la *Introducción* de este trabajo, unos de los principales objetivos en el campo de la Química Supramolecular ha sido el desarrollo de estrategias sintéticas para la preparación de moléculas mecánicamente entrelazadas.^[43]

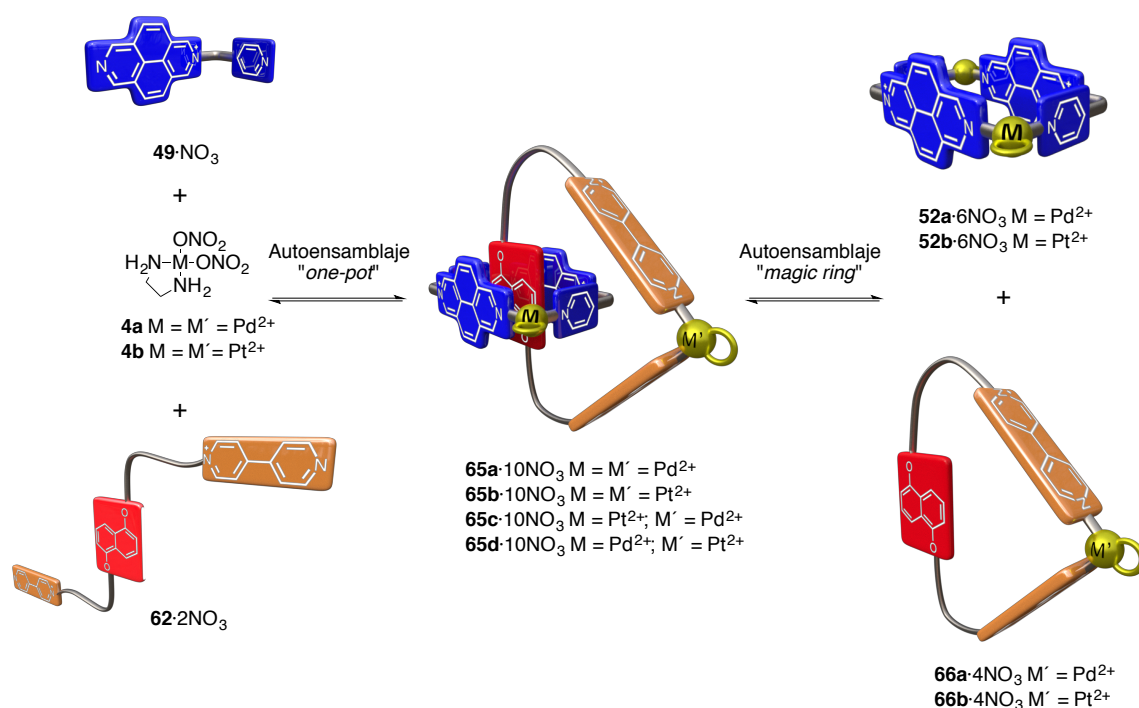
En este contexto, la mayoría de las estrategias diseñadas para la síntesis de catenanos se basan en procesos de reconocimiento molecular controlados termodinámicamente, mediante interacciones π - π , enlaces de hidrógeno o enlaces de coordinación, seguidos en algunos casos, de modificaciones covalentes irreversibles para la etapa de ciclación. El control cinético en la etapa de ciclación a menudo resulta en la obtención de la supraestructura buscada con rendimientos bajos. Tratando de solventar este problema, se han desarrollado aproximaciones que convierten la etapa de ciclación en una controlada termodinámicamente. En cualquiera de estas aproximaciones se hace uso del enlace reversible, ya sea en forma de reacciones orgánicas reversibles (metátesis de olefinas, formación de iminas o puentes disulfuro) o mediante enlaces de coordinación metal-ligando.

Como se ha visto, el empleo de complejos metálicos en el autoensamblaje de catenanos es frecuente en la bibliografía.^[43a] En dichos ejemplos, el metal, o bien actúa como plantilla, dirigiendo el autoensamblaje a través de la organización de los ligandos a su alrededor, sin que este llegue a formar parte del esqueleto de la estructura entrelazada final, o por el contrario puede encontrarse formando parte activa del propio esqueleto de la supramolécula conectando los diferentes precursores. Aunque son menos frecuentes en la bibliografía, se han descrito también algunos ejemplos de construcción de moléculas mecánicamente entrelazadas usando diferentes metales en una misma estructura.^[44]

En este contexto, nos planteamos la construcción de nuevos [2]catenanos homo y heterotrimetálicos de Pd(II) y Pt(II) en medio acuoso, siguiendo las estrategias de autoensamblaje indicadas en el *Esquema 44* y haciendo uso del metalociclo de Pt(II) $52b \cdot 6NO_3$. De esta forma, según lo indicado en el *Esquema 44*, se decidió abordar el estudio de los potenciales procesos de autoensamblaje del sustrato $62 \cdot 2NO_3$ conducentes a las supramoléculas objetivo **65a-d**.

La presencia de la subunidad de 1,5-dioxinaftaleno en $62 \cdot 2NO_3$ permite, como se ha expuesto, la obtención del pseudorotaxano $62 \subset 52b \cdot 8NO_3$. Además, las dos subunidades de 4,4'-bipiridina monoalquiladas en cada uno de sus extremos lo dotan de capacidad para coordinar centros metálicos.

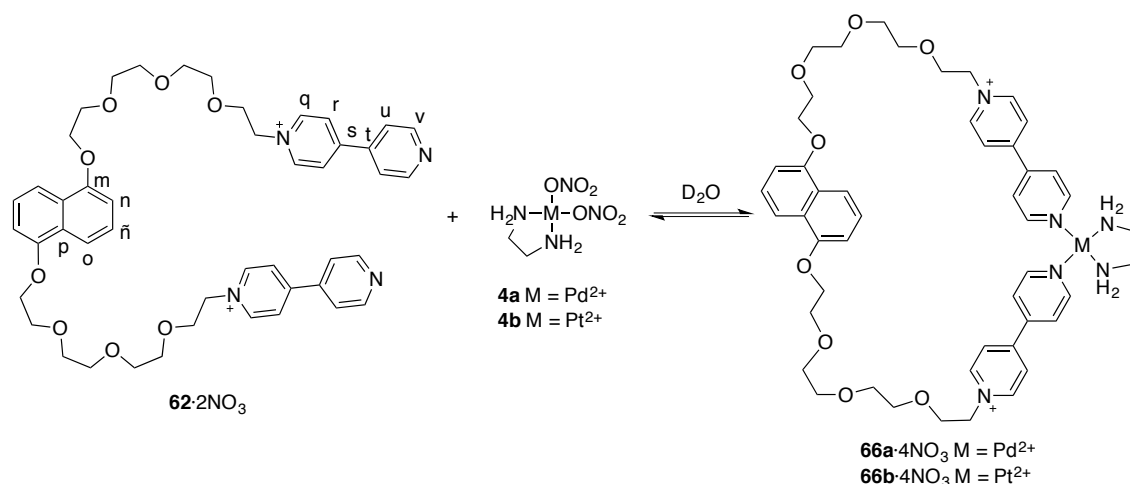
Según lo expuesto en el *Esquema 44*, el estudio de autoensamblaje de los [2]catenanos trimetálicos objetivo, **65a-d**, se diseñó en base a dos estrategias. En una de ellas se pretende la síntesis de los catenanos a través de una estrategia “one pot”, partiendo de todos los precursores sin ensamblar. En la otra, se hace uso de una estrategia conocida como “magic ring”, la cual utiliza los correspondientes metalociclos de Pd(II) o Pt(II), ya preformados, derivados del ligando **49**·NO₃ y el sustrato **62**·2NO₃.



Esquema 44. Representación de las diferentes aproximaciones de autoensamblaje diseñadas para la síntesis de los catenanos de tipo **65**.

En principio, el autoensamblaje de los [2]catenanos debería ser independiente de la aproximación sintética usada, viéndose favorecido el control termodinámico de los procesos conducentes a las supramoléculas objetivo, con la ocurrencia simultánea de la coordinación de los ligandos a los centros metálicos, interacciones π - π entre las subunidades de 2,7-diazapireno (π -aceptoras) y los dioxoarilos (π -dadores) además del efecto hidrofóbico.

Con el fin de hacer más sencillo el análisis de las diferentes especies que podrían derivar de la síntesis de los catenanos planteada, se decidió estudiar previamente el proceso de autoensamblaje del sustrato **62**·2NO₃ con los centros metálicos **4a** y **4b** (*Esquema 45*).



Esquema 45. Autoensamblaje de los metalociclofanos **66a**·4NO₃ y **66b**·4NO₃.

La adición de un equivalente de complejo de Pd(II) **4a** sobre una disolución de **62**·2NO₃ (2.5 mM) en D₂O da lugar a la formación del metalociclofano **66a**·4NO₃ (**Esquema 45**), confirmado mediante RMN de ¹H, ¹³C, RMN en 2D y DOSY. Como para el resto de los metalociclos descritos en este trabajo, el espectro de RMN de ¹H de la mezcla muestra el desplazamiento a campo bajo de los átomos H_v, en posición α al nitrógeno que coordina al metal en la subunidad de 4,4'-bipiridina, sugiriendo la formación de los enlaces Pd-N(piridina). Sin embargo, el resto de núcleos de las subunidades bipiridínicas no experimentan los desplazamientos a campo alto característicos de la formación de una cavidad hidrofóbica, sino un efecto desapantallante, al igual que H_v, como consecuencia de la coordinación al centro metálico. Por otra parte, los protones de la subunidad dioxoarilica, H_{n-o}, sufren un ligero desplazamiento a campo alto en comparación con el ligando no coordinado.

Los estudios de dilución descartan la formación de otras estructuras cíclicas productos del autoensamblaje, observándose el metalociclofano **66a**·4NO₃ como única especie al trabajar con concentraciones de los componentes de partida situadas entre 10 y 0.15 mM.

El metalociclofano análogo de Pt(II), **66b**·4NO₃, (**Esquema 45**), fue preparado mediante el procedimiento de síntesis con energía asistida por microondas presentado en este trabajo. Así, el calentamiento de una disolución equimolar de **62**·2NO₃ y **4b** (1.25 mM) en D₂O durante 2 horas a 150 °C produjo el autoensamblaje de **66b**·4NO₃, caracterizado mediante RMN. La adición de exceso de KPF₆ permitió la obtención del metalociclofano como su sal de hexafluorofosfato, el cual fue caracterizado mediante espectrometría de masas, mostrando picos atribuibles a la pérdida de dos y cuatro aniones hexafluorofosfato a $m/z = 261.36$ para [M-4PF₆]⁴⁺ y a $m/z = 667.68$ para [M-2PF₆]²⁺. Además, el espectro de masas de alta resolución del fragmento [M-2PF₆]²⁺ mostró picos con una distribución isotópica coincidente con la calculada de manera teórica.

De manera sorprendente, se observó cómo el autoensamblaje de **66b**·4NO₃ también ocurría a temperatura ambiente. En este caso, el RMN de ¹H registrado inmediatamente tras la adición de un equivalente de **4b** sobre una disolución de **62**·2NO₃ (2.5 mM) en D₂O a temperatura ambiente, mostró la suma de los espectros individuales de **4b** y **62**·2NO₃ en lugar de la característica mezcla de especies oligoméricas, observada frecuentemente cuando se intenta el autoensamblaje, bajo control cinético, de metalociclos o metalocajas de Pt(II). En el espectro de RMN de ¹H de la mezcla anterior, tras 12 días a temperatura ambiente, se observó un 67% de conversión de los componentes de partida en el metalociclofano **66b**·4NO₃, lo cual implica que, en las condiciones descritas, el metalociclofano es a la vez, el producto de control cinético y el producto de control termodinámico de la reacción.

La capacidad de **62**·2NO₃ para coordinar a **4b** a temperatura ambiente, se explica en base a un efecto plantilla ejercido mediante interacciones π - π intramoleculares, entre la subunidad de dioxinaftaleno, rica en electrones, y la subunidad π -aceptora de tipo viológeno, creada tras la primera coordinación de **62**·2NO₃ al centro de Pt(II), facilitando así la coordinación de la segunda subunidad de bipyridina por su proximidad al metal.^[45]

Siguiendo con el análisis de las especies que podrían derivarse del autoensamblaje parcial de componentes dentro de la síntesis de catenanos planteada, se tuvo en cuenta la capacidad de los metalociclos **52a,b**·6NO₃ como receptores de derivados de 1,5-dioxinaftaleno. Así pues, se abordó el estudio de las especies derivadas de dichos metalociclos con el sustrato **62**·2NO₃, lo que daría lugar a los correspondientes pseudorotaxanos, por efecto de la inclusión en el metalociclo de la subunidad de dioxinaftaleno.

La adición de un equivalente de **62**·2NO₃ sobre una disolución del metalociclo de Pd(II) **52a**·6NO₃ (2.5 mM), previamente autoensamblado en D₂O, dio lugar a un espectro de RMN de ¹H de muy difícil análisis, correspondiente a una mezcla de productos. Este hecho se produce como consecuencia de la labilidad del enlace de coordinación Pd-N(piridina), que posibilita la coordinación al metal por parte de **49**·NO₃ y **62**·2NO₃.

Esta situación se simplifica al trabajar con el metalociclo de Pt(II) **52b**·6NO₃, en lugar de con su análogo de Pd(II), como resultado de la inercia del enlace Pt-N(piridina) a temperatura ambiente. Así, como se ha visto en el apartado anterior, la adición de un equivalente de **62**·2NO₃ a una disolución del metalociclo **52b**·6NO₃ (2.5 mM) en D₂O produce, después de 2 días a temperatura ambiente, una situación de equilibrio entre el pseudorotaxano **62**⊂**52b**·8NO₃, como producto mayoritario, y los componentes de partida como productos minoritarios (**Figura 65**).

Una vez analizadas las especies resultantes del autoensamblaje parcial de los componentes que darían lugar a los catenanos de tipo **65**, se decidió probar las estrategias sintéticas planteadas para la síntesis de dichas supraestructuras (**Esquema 44**), empezando por la aproximación “one-pot”,

que permitiría potencialmente la obtención de los [2]catenanos homonucleares **65a** y **65b** por autoensamblaje, en una sola etapa, de todos los subcomponentes de la supramolécula.

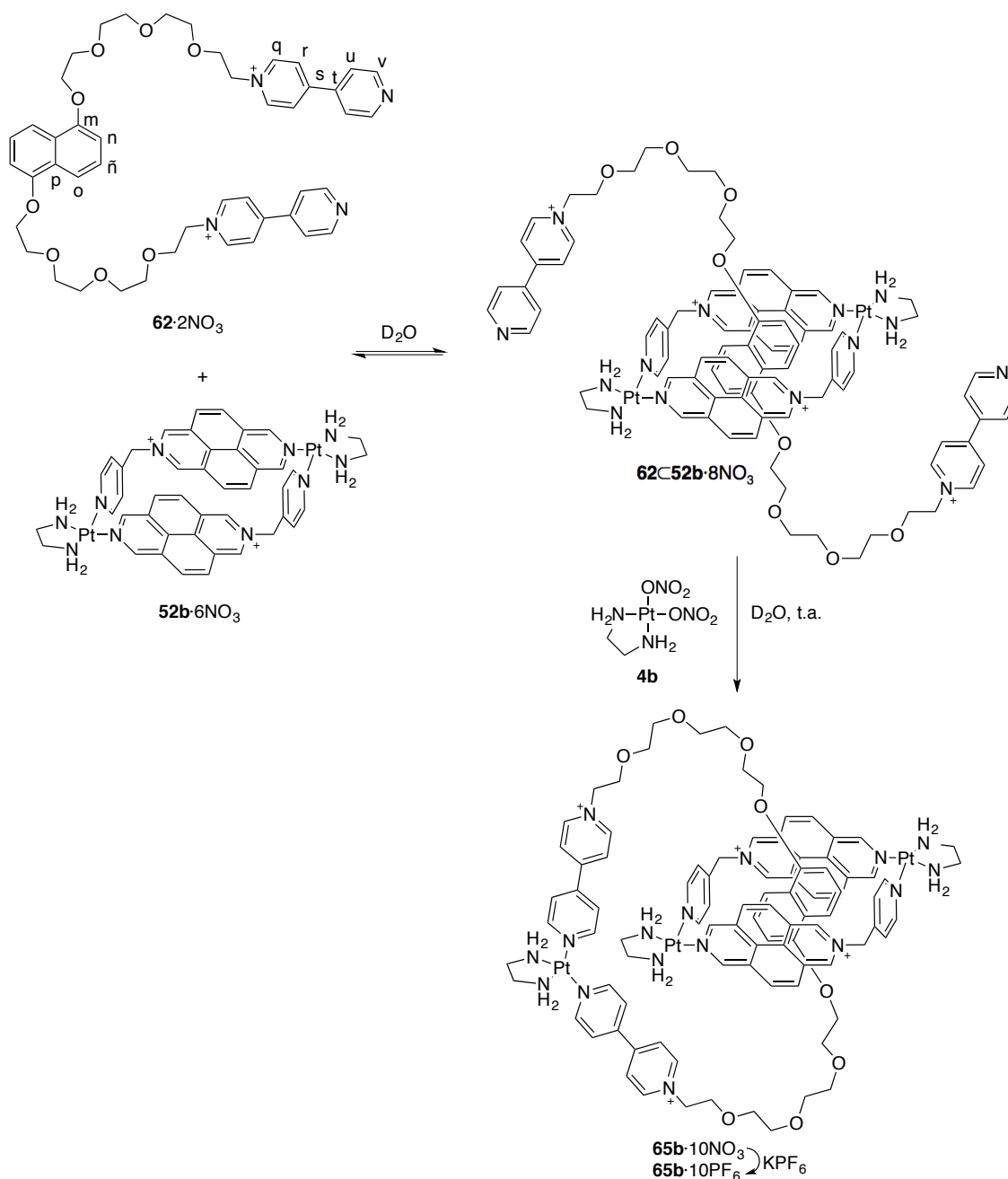
En contraposición a lo esperado, una mezcla de ligando **49**·NO₃ (2 equiv., 5 mM), sustrato **62**·2NO₃ (1 equiv., 2.5 mM) y (en)Pd(NO₃)₂ (3 equiv., 7.5 mM), en D₂O a temperatura ambiente, mostró un espectro de RMN de ¹H correspondiente a una mezcla aproximadamente equimolar del metalociclo dinuclear **52a**·6NO₃, el metalociclofano **66a**·4NO₃ y una nueva especie con un conjunto de señales en buen acuerdo con la formación del catenano **65a**·10NO₃. Este resultado implica que el producto de control termodinámico en el proceso de autoensamblaje no es el catenano **65a**·10NO₃, sino una mezcla de especies.

En el caso del intento de autoensamblaje del catenano homonuclear de Pt(II) **65b**·10NO₃ mediante la aproximación “*one pot*”, el calentamiento de **49**·NO₃ (2 equiv., 5 mM), **62**·2NO₃ (1 equiv., 2.5 mM) y (en)Pt(NO₃)₂ (3 equiv., 7.5 mM) en D₂O a 150 °C durante 3 horas con energía de microondas aseguró unas condiciones de control termodinámico. Sin embargo, al igual que en el caso anteriormente descrito para la síntesis del catenano homonuclear de Pd(II), el RMN de ¹H registrado a temperatura ambiente mostró de nuevo la formación de una mezcla compleja de productos.

Los intentos en la obtención de **65a**·10NO₃ y **65b**·10NO₃ mediante la estrategia “*magic ring*” resultaron igualmente infructuosos. En este caso, la estrategia plantea la formación de los catenanos objetivo a partir de los metalociclos **52a,b**·6NO₃ y metalociclofanos **66a,b**·4NO₃ ya autoensamblados. Sin embargo, los correspondientes experimentos de RMN realizados para las muestras binarias de metalociclos y metalociclofanos, mostraron mezclas complejas de productos como consecuencia, una vez más, del control termodinámico.

Los resultados obtenidos hasta el momento evidenciaban la imposibilidad de obtener los catenanos homonucleares planteados bajo estricto control termodinámico y, por tanto, también la de los heterocatenanos **65c**·10NO₃ y **65d**·10NO₃. Así pues, se estableció que para el desarrollo de una estrategia sintética más eficiente para la preparación de los catenanos, se debían evitar tanto condiciones de control termodinámico en el proceso de autoensamblaje, como la competencia entre **49**·NO₃ y **62**·2NO₃ por la coordinación a los metales. Estos hechos implicaban que los catenanos de tipo **65** debían ser preparados mediante un protocolo multietapa.

Según lo mostrado en el *Esquema 46*, el empleo del metalociclo de Pt(II) **52b**·6NO₃, en lugar de su análogo de Pd(II), impediría la competencia entre **49**·NO₃ y **62**·2NO₃ por la coordinación a los metales una vez que **62**·2NO₃ fuese incluido en el proceso, pues el enlace de coordinación Pt-N(diazapireno) sería cinéticamente inerte a temperatura ambiente, evitando el desensamblaje del metalociclo de Pt(II). De este modo, el pseudorotaxano **62**⊂**52b**·8NO₃ constituiría un intermedio sintético adecuado para la síntesis de los catenanos **65b,c**·10NO₃.



Esquema 46. Estrategia multietapa para la obtención del [2]catenano homonuclear de Pt(II) **65b·10NO₃**.

La introducción de un nuevo centro metálico permitiría la conversión del pseudorotaxano en los [2]catenanos trimetálicos objetivo a través de una etapa final de cierre de anillo bajo control cinético. En esta etapa de ciclación debe evitarse la aplicación de calor por dos motivos. El primero de ellos es, como ya se ha mencionado, prevenir el desensamblaje del metalociclo conservando su atrapado cinético a temperatura ambiente. El segundo motivo es evitar el desenhebramiento del componente lineal con la aplicación de calor, proceso típicamente

favorecido en procesos de inclusión. De este modo, la utilización de (en)Pt(NO₃)₂ a temperatura ambiente llevaría a un proceso de ciclación bajo control cinético, dando lugar al catenano **65b**·10NO₃, mientras que el empleo de (en)Pd(NO₃)₂, que conduciría al catenano **65c**·10NO₃ permitiría, incluso a temperatura ambiente, un proceso de ciclación bajo control termodinámico obteniéndose la misma mezcla de productos que la resultante de la aplicación de una estrategia “magic ring”. Así pues, se decidió abordar la estrategia multietapa presentada en el *Esquema 46* para la síntesis del [2]catenano homonuclear de Pt(II) **65b**·10NO₃.

Una mezcla equimolar de **62**·2NO₃ y **52b**·6NO₃ (2.5 mM) en D₂O produce, tras 2 días a temperatura ambiente, el autoensamblaje del pseudorotaxano **62C52b**·8NO₃ como especie mayoritaria. La posterior adición de un equivalente de **4b** genera, después 5 días a temperatura ambiente, la ciclación del pseudorotaxano al catenano **65b**·10NO₃, como especie mayoritaria de la reacción, sin embargo, el espectro de RMN de ¹H resultante es bastante complejo debido a procesos de ciclación laterales, consecuencia del autoensamblaje simultáneo de otras especies minoritarias. Así pues se llevó a cabo un experimento similar utilizando un exceso de uno de los componentes de la mezcla inicial. El empleo de un exceso de **62**·2NO₃, respecto al metalociclo, desplaza el equilibrio hacia la formación del pseudorotaxano. Como consecuencia, el espectro de RMN de ¹H, posterior a la adición del tercer centro metálico, se muestra claramente más sencillo, incluso en presencia de metalociclofano **66b**·4NO₃, derivado del exceso inicial de sustrato (*Figura 67*). El cambio más notable en el espectro de RMN de ¹H, tras la etapa de ciclación, es el desplazamiento a campo bajo de las señales de los protones H_v, H_u y H_r, los más próximos a los átomos de nitrógeno que coordinan al tercer centro metálico.

La adición de exceso de KPF₆ sobre una disolución acuosa de **65b**·10NO₃ permitió su obtención como sal de hexafluorofosfato, cuyo espectro de masas mostró picos correspondientes a la pérdida de entre tres y cinco aniones hexafluorofosfato a $m/z = 1054.16$ [M-3PF₆]³⁺, 1005.84 [M-4PF₆]³⁺, 754.38 [M-4PF₆]⁴⁺, 718.13 [M-5PF₆]⁴⁺. En el espectro de masas de alta resolución para el fragmento [M-3PF₆]³⁺ se observaron distribuciones isotópicas coincidentes con las calculadas de manera teórica (*Figura 68*).

Para confirmar la importancia del control cinético en la etapa de ciclación, se intentó la preparación del catenano heteronuclear de Pt(II) y Pd(II) **65c**·10NO₃ siguiendo el protocolo descrito e indicado en el *Esquema 46*. Así, la adición de un equivalente de (en)Pd(NO₃)₂ sobre una disolución de **62C52b**·8NO₃ en D₂O a temperatura ambiente, produce en este caso una mezcla compleja del catenano **65c**·10NO₃, junto con metalociclo **52b**·6NO₃ y metalociclofano **66b**·4NO₃. La no formación del catenano objetivo como producto mayoritario de la reacción se debe al control termodinámico, incluso a temperatura ambiente, asociado al uso de Pd(II) en la etapa de ciclación.

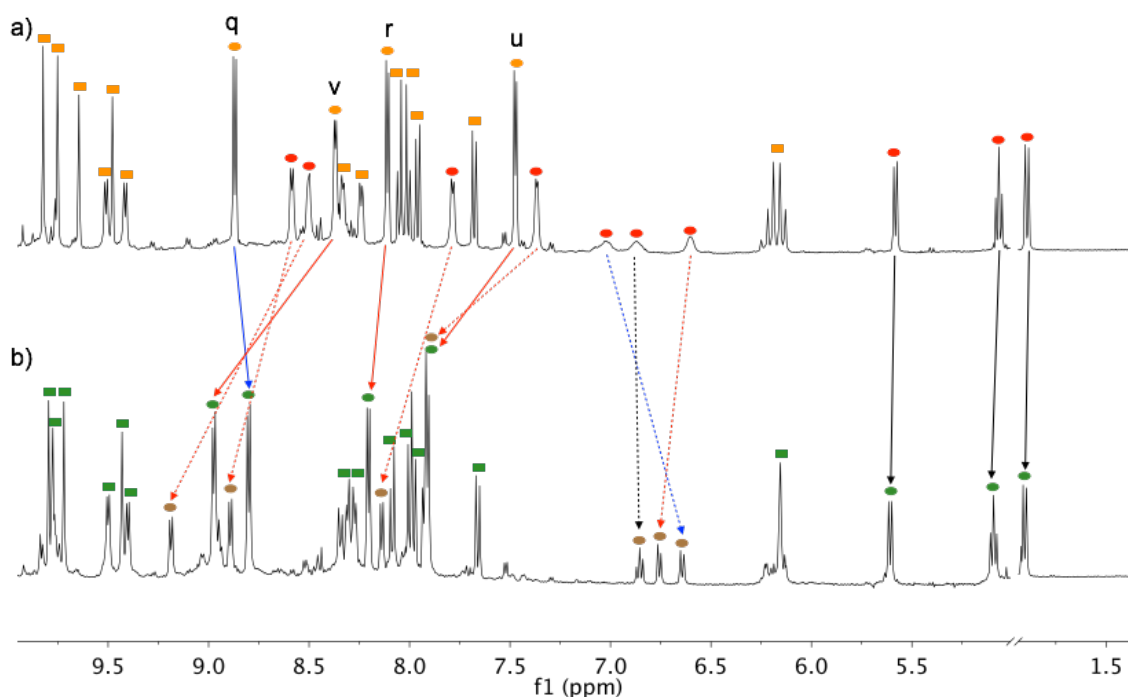


Figura 67. Espectros parciales de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz, 25 °C) de: a) una disolución de $62\text{C}52\text{b}\cdot 8\text{NO}_3$ con exceso de $62\cdot 2\text{NO}_3$; b) la misma disolución tras 5 días a temperatura ambiente después de la adición de **4b**. Leyenda: rectángulos naranjas, $62\text{C}52\text{b}\cdot 8\text{NO}_3$ (parte metalocíclica); círculos naranjas, $62\text{C}52\text{b}\cdot 8\text{NO}_3$ (parte correspondiente a **62**); círculos rojos, $62\cdot 2\text{NO}_3$ libre; rectángulos verdes, catenano $65\text{b}\cdot 10\text{NO}_3$ (parte metalocíclica); círculos verdes, catenano $66\text{b}\cdot 10\text{NO}_3$ (parte correspondiente al metalociclofano); círculos marrones, $66\text{b}\cdot 4\text{NO}_3$.

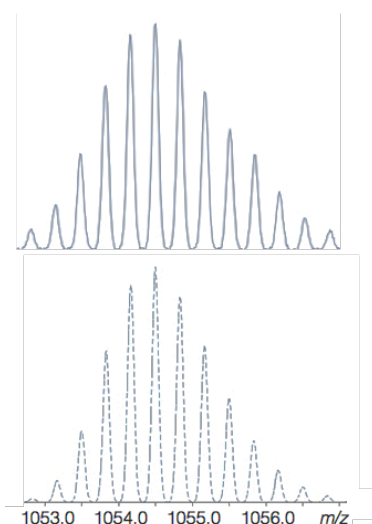
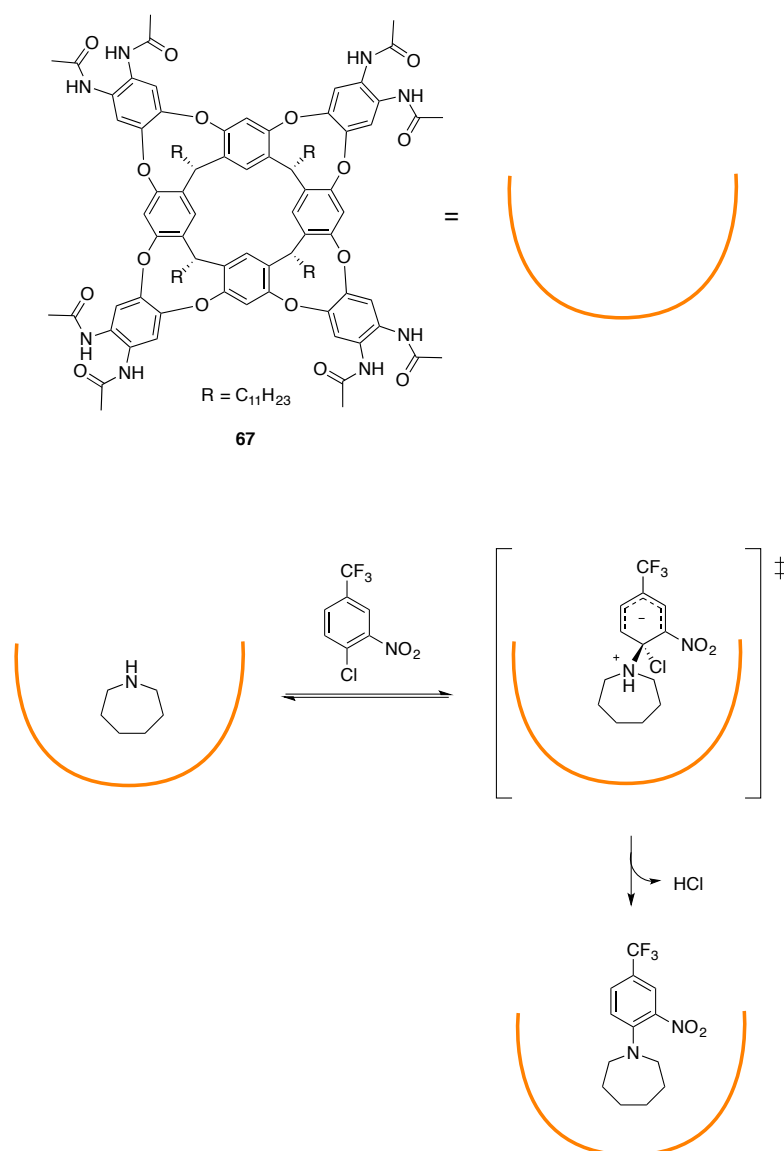


Figura 68. Ampliación del espectro HRMS-ESI en donde se muestran las distribuciones isotópicas experimental (arriba) y teórica (abajo) para el fragmento $[\mathbf{65b}\text{-}3\text{PF}_6]^{3+}$. Experimental $m/z = 1054.1646$, teórica $m/z = 1054.1615$.

3.3 *Sustitución nucleófila aromática catalizada por metalociclos de Pt(II) e inhibición supramolecular*

La alta diversidad de mecanismos de regulación encontrados en las reacciones enzimáticas, ha servido de inspiración para el diseño de sistemas abióticos con actividad catalítica eficiente y controlada.^[46] En este sentido, el autoensamblaje dirigido por la coordinación a centros metálicos ha permitido la preparación racional de numerosas estructuras 2D y 3D para diferentes propósitos,^[43a, 47] destacando entre ellos el desarrollo de reacciones controladas por la cavidad de las mismas. Después del primer ejemplo, publicado por Sanders y col., en donde una entidad metalosupramolecular catalizaba la reacción de Diels-Alder, generándose además solo el aducto *exo*,^[48] comenzaron a aparecer ejemplos en donde el empleo de entidades supramoleculares aumentaba la velocidad de reacción de algunas transformaciones orgánicas y además en muchas ocasiones de manera estereoselectiva.^[49] En la mayoría de los casos, el ambiente químico especial creado en el interior de las cavidades de metalociclos o metalocajas, se explota para desarrollar sistemas catalíticos capaces de disminuir los costes entrópicos de algunas reacciones mediante encapsulación de los reactivos. Sin embargo, rara vez se ha demostrado el uso de las supramoléculas mencionadas como catalizadores eficientes y además, en muchos casos, estos incluyen a los productos de las reacciones de manera más efectiva que a los propios reactivos, inhibiendo por lo tanto su posibilidad de reutilización.^[50] Por otra parte, en la bibliografía son escasos los ejemplos en los cuales esta actividad catalítica pueda ser regulada por medio de efectores.^[46g, 51]

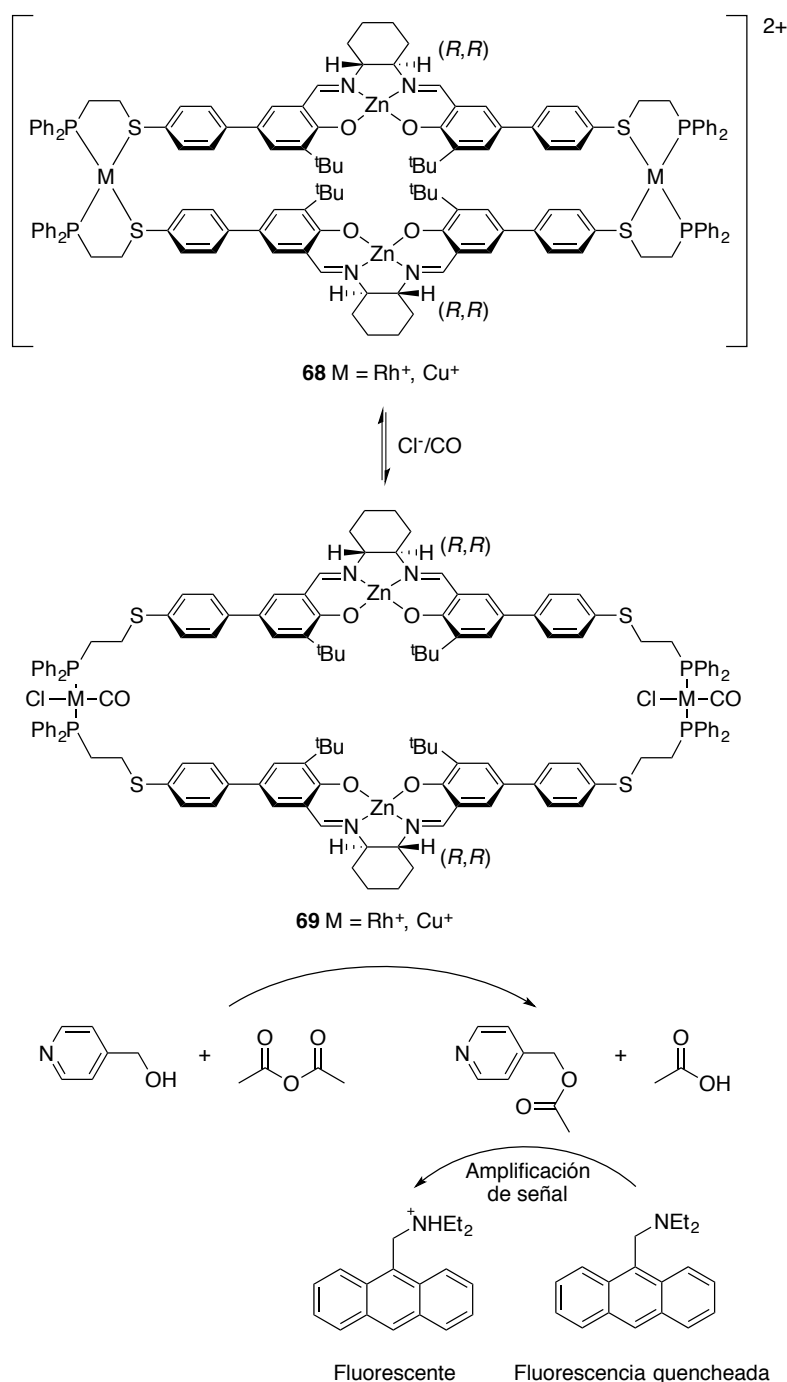
Rebek y col. han diseñado el cavitando **67**, cuya parte inferior está formada por anillos aromáticos rígidos, que proporcionan un ambiente apolar, mientras que su borde superior está constituido por grupos amida, creando un entorno polar, capaces de establecer interacciones mediante enlaces de hidrógeno (*Esquema 47*). Se ha encontrado que este especial microambiente acelera la velocidad de las reacciones de sustitución nucleófila aromática (S_NAr),^[50c] reacciones que exhiben una fuerte dependencia en función del disolvente en el que se lleven a cabo, debido a la naturaleza dipolar del intermedio de Meisenheimer y de los estados de transición involucrados en la reacción. En el caso particular de nucleófilos neutros con sustratos aromáticos electrónicamente pobres, la velocidad de formación del intermedio de Meisenheimer aumenta con el aumento de la polaridad del medio. El uso del receptor **67** produce un aumento en la velocidad de reacción, cuando se usan aminas como nucleófilos, respecto a la misma reacción llevada a cabo en un disolvente no polar como el *p*-xileno, atribuyendo este efecto a la habilidad de los grupos amida, en el interior del cavitando, para solvatar las cargas de los estados de transición que se generan durante el transcurso de la reacción.



Esquema 47. Cavitando **67** y ejemplo de sustitución nucleófila aromática catalizada por **67**.^[50c]

Por otra parte, la regulación alostérica es una forma de control ubicua en moléculas biológicas y cuya función es modular la unión de sustratos a enzimas. Sin embargo, esta forma de regulación es poco habitual en sistemas catalíticos artificiales.^[52] Mirkin y col. han desarrollado arquitecturas metalosupramoleculares basadas en dos dominios estructurales^[53] en donde uno de ellos, ocupado por iones de Rh(I) o Cu(I), actúa como regulador alostérico, mientras que el otro dominio, salen-Zn(II), constituye el centro catalítico (**Esquema 48**). El sistema funciona de tal modo que la unión reversible de CO y Cl⁻ a los centros metálicos, de Rh o Cu en **68** resulta en la apertura de la estructura (**69**) permitiendo la entrada de moléculas de sustrato. En concreto, el estudio de la reacción de transferencia de acilo entre anhídrido acético y piridil carbinol mostró que la velocidad de la reacción se incrementaba de manera significativa tras la unión de CO y Cl⁻ a los

centros metálicos.^[54] Como consecuencia de la entrada de sustratos en la estructura abierta (**69**) se produce una reacción intramolecular en la que los sustratos liberan ácido acético protonando una sonda fluorescente sensible al *pH*, de tal modo que se produce una amplificación en la señal de fluorescencia a medida que la reacción de transferencia de acilo tiene lugar.

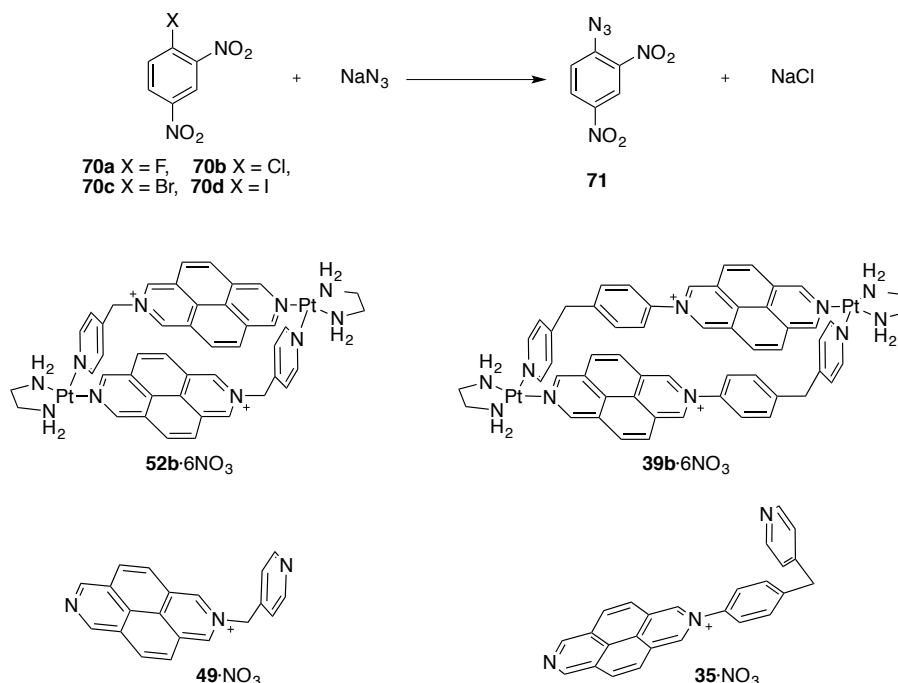


Esquema 48. Amplificador de señal alostérico catalítico.^[54]

3.3.1 Elección del metalociclo y reacción modelo de estudio

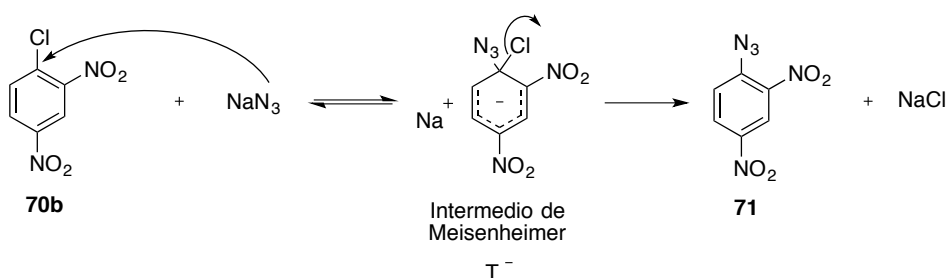
Aprovechando el protocolo de síntesis asistida por microondas expuesto en este trabajo, el cual permite, como ya se ha explicado, una mayor accesibilidad al autoensamblaje de metalociclos de Pt(II), decidimos explorar el comportamiento de alguno de estos receptores en el campo de la catálisis. Para ello, se eligieron los metalociclos derivados de *N*-monoalquil-2,7-diazapirenio, **39b**·6NO₃ y **52b**·6NO₃, como potenciales catalizadores de reacciones de sustitución nucleófila aromática (S_NAr) en medio acuoso. *A priori*, como resultado de las características especiales que les confieren las subunidades de diazapireno a dichos metalociclos, estos podrían actuar como catalizadores debido a un efecto de desolvatación del nucleófilo inducido por el catión (en este caso el metalociclo). Por otra parte, basándonos en lo expuesto en este trabajo, la cavidad central de los metalociclos podría ser adecuada para acomodar sustratos aromáticos,^[27, 55] un hecho que potencialmente, podría alterar la reactividad de dichos sustratos frente a la S_NAr.^[50c] También se anticipa que la cavidad de los metalociclos podría actuar como centro regulador del sistema catalítico, a través de la complejación de sustratos aromáticos no reactivos en la cavidad del metalociclo.

Como reacción modelo de estudio se escogió la reacción de S_NAr entre clorodinitrobenzo (70b) y azida sódica (**Esquema 49**), la cual, tal y como indica la bibliografía,^[56] transcurre en una mezcla de disolventes (agua, acetona y metanol) en 1 hora a temperatura ambiente con un rendimiento del 96%.



Esquema 49. Reacción de S_NAr entre los halodinitrobenzenos (**70a-d**) y azida sódica. Se muestran además los potenciales catalizadores empleados en el estudio de dicha reacción.

La S_NAr es una de las reacciones químicas más estudiadas debido a su versatilidad sintética.^[57] Se trata de una reacción de sustitución en la que un nucleófilo desplaza a un buen grupo saliente, como un haluro, en un anillo aromático. El mecanismo de adición-eliminación propuesto para este tipo de reacciones consiste en la adición del nucleófilo a la posición del grupo saliente, generándose un intermedio que ha perdido la aromaticidad (**Esquema 50**). A continuación, se produce la eliminación del grupo saliente, recuperándose la aromaticidad del compuesto. La S_NAr está favorecida por grupos atractores de electrones en la molécula en las posiciones *orto* y *para* al grupo saliente (p.e., grupos nitro), ya que retiran densidad electrónica del anillo, favoreciendo el ataque de nucleófilos; y por otra parte, permiten la estabilización por resonancia de la carga negativa del intermedio generado (intermedio de Meisenheimer, T^-).^[58]



Esquema 50. Mecanismo para la reacción entre **70b** y azida sódica.

3.3.2 Estudio cinético de la reacción modelo

Con el fin de establecer la capacidad de los metalociclos **39b**·6NO₃ y **52b**·6NO₃ como catalizadores de la S_NAr indicada, se decidió usar RMN de ¹H como técnica para la realización de las medidas cinéticas que aquí se presentan. De esta forma, las concentraciones de los reactivos y de los productos de reacción se pueden conocer a lo largo del tiempo mediante integración relativa de sus señales. La técnica de espectroscopía molecular UV-Vis no es la más adecuada en este caso ya que los metalociclos modelo de estudio presentan espectros de UV-Vis muy estructurados y con valores de absorbancia altos en casi todo el rango del ultravioleta, solapándose así con las bandas de absorción del resto de componentes de la reacción.

Los estudios cinéticos que se presentan a continuación se llevaron a cabo sobre la reacción modelo, entre **70b** (6 mM) y azida sódica (60 mM), a temperatura ambiente, utilizando como disolvente una mezcla compuesta por D₂O/CD₃CN (4:1). La utilización de una pequeña cantidad de CDCl₃ permite la solubilización de todos los reactivos y la realización del estudio cinético en un medio homogéneo. Así, como se muestra en la **Figura 69**, en las condiciones indicadas, la reacción en microescala para **70b** es más rápida en presencia de **39b**·6NO₃ (0.6 mM, 10 mol%) en comparación con la reacción control. También se observa efecto catalítico, en la misma medida que para el metalociclo, cuando se emplea el ligando **35**·NO₃ (1.2 mM, 20 mol%). El efecto catalítico observado para el metalociclo **39b**·6NO₃ y su ligando constituyente **35**·NO₃ no fue observado ni para el metalociclo **52b**·6NO₃ ni para su ligando **49**·NO₃. Cabe mencionar que

también se comprobó la ausencia de efecto catalítico para la reacción modelo de estudio en presencia del complejo de platino **4b** (1.2 mM, 20 mol%).

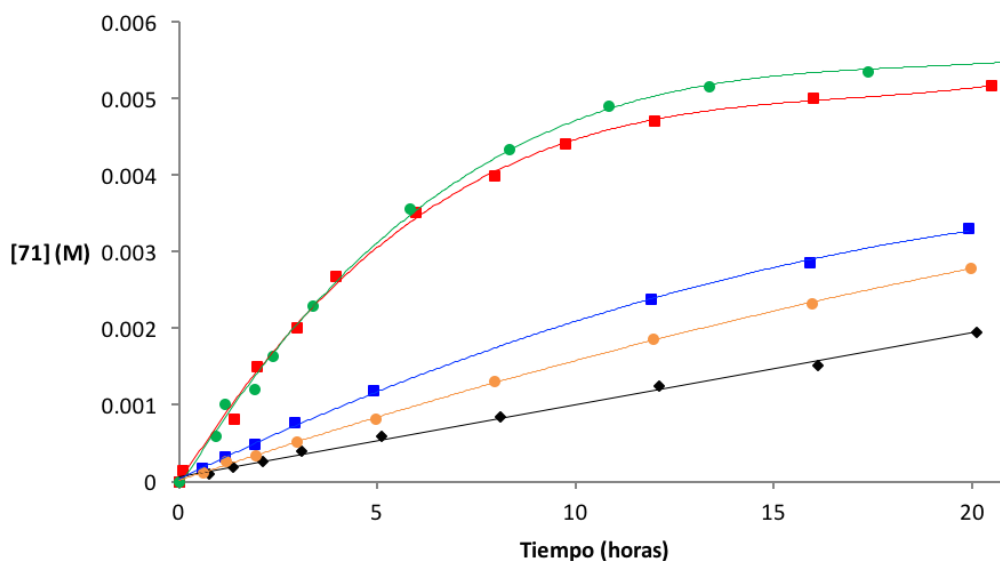


Figura 69. Cinética de la reacción de S_NAr entre **70b** (6 mM) y NaN_3 (60 mM) en D_2O/CD_3CN (4:1) a temperatura ambiente en presencia de metalociclo **52b**· $6NO_3$ (0.6 mM, 10 mol%) ■; ligando **49**· NO_3 (1.2 mM, 20 mol%) ●; metalociclo **39b**· $6NO_3$ (0.6 mM, 10 mol%) ■; ligando **35**· NO_3 (1.2 mM, 20 mol%) ●. Reacción control en ausencia de catalizador ◆.

Centrándonos en el efecto catalítico encontrado para el metalociclo **39b**· $6NO_3$ y su ligando **35**· NO_3 , el hecho de que dicho efecto sea comparable sugiere un mecanismo de actuación catalítica similar, el cual parece que debe implicar a las subunidades de diazapireno. Así, se exime a la cavidad del metalociclo **39b**· $6NO_3$ como la responsable de la aceleración observada.

Para establecer la utilidad práctica de **39b**· $6NO_3$ y **35**· NO_3 como catalizadores eficientes de la reacción bajo estudio, se llevaron a cabo una serie de experimentos a escala de laboratorio, usando los mismos reactivos (**70b** y NaN_3) junto con una cantidad catalítica de metalociclo o de ligando. Así, en el caso del metalociclo **39b**· $6NO_3$ (10 mol%), los resultados muestran que la reacción en D_2O a temperatura ambiente se completa después de 10 horas, pudiendo obtenerse el producto **71** de manera pura en un 98% de rendimiento por medio de la realización de simples extracciones con $CHCl_3$. La fase acuosa resultante, que contiene al catalizador y el exceso de NaN_3 , puede ser reutilizada de nuevo, incluso cuatro veces más en reacciones consecutivas (**Tabla 5**), tras la adición de un equivalente de cada uno de los reactivos, **70b** y NaN_3 respectivamente. Por otra parte, se llevaron a cabo los mismos experimentos utilizando el ligando **35**· NO_3 como catalizador. Los resultados mostraron que el ligando **35**· NO_3 no es reutilizable, debido a su parcial solubilidad en disolventes orgánicos, no pudiendo aislarse el producto de reacción puro, lo que le resta utilidad práctica a dicho catalizador.

Tabla 5. Rendimientos y tiempos para la reacción entre **70b** y NaN_3 en presencia y ausencia de catalizador **39b** $\cdot 6\text{NO}_3$.

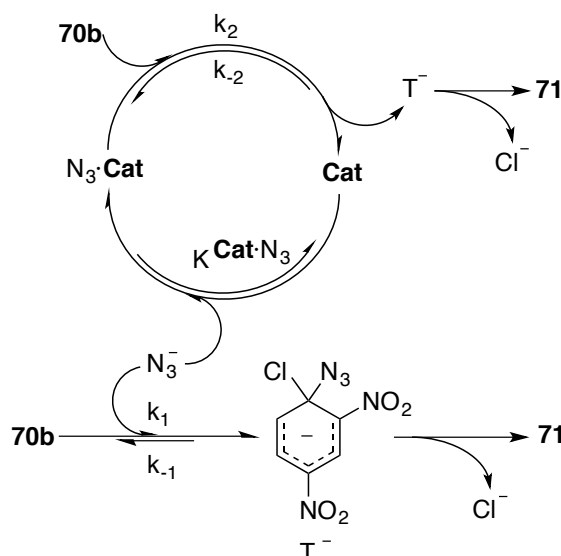
Escala laboratorio ^a		
Ciclo	Rendimiento ^b	Tiempo (días)
1	98	0.42
2	92	1.5
3	95	3
4	90	5
5	91	7
Control ^c	4	0.42

^a Condiciones para la reacción catalizada: **70b** (70 mg, 10 mM), NaN_3 (100 mM) y **39b** $\cdot 6\text{NO}_3$ (10 mol%) en D_2O a t.a. ^b Rendimientos basados en producto aislado tras una conversión del 100%. ^c Condiciones para la reacción control: **70b** (70 mg, 10 mM) y NaN_3 (100 mM) en D_2O a t.a.

Con el fin de determinar el efecto del grupo saliente en la velocidad de reacción, se estudió la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ en D_2O a temperatura ambiente entre los halodinitrobenzenos **70a-d** y azida sódica (10 equiv.), en presencia y ausencia de cantidades catalíticas del metalociclo **39b** $\cdot 6\text{NO}_3$. Las reacciones control, en ausencia de metalociclo, mostraron que **70a** se transforma en la azida **71** con un 100% de conversión, en las condiciones indicadas, tras 22 horas de reacción (determinado mediante RMN de ^1H sobre el extracto en CDCl_3). Sin embargo, no se detecta producto de reacción alguno tras 24 horas en los extractos en CDCl_3 para los reactivos **70b-d**. Estas reacciones control proceden más lentamente, en comparación con **70a**, con conversiones bajas tras 8 días de reacción a temperatura ambiente, detectándose un 33% de producto de reacción para **70b**, un 44% cuando el reactivo es **70c** y un 23% de producto de reacción cuando se usa **70d**. En contraste, el uso del metalociclo **39b** $\cdot 6\text{NO}_3$ como catalizador cambia drásticamente la reactividad de esta serie de halodinitrobenzenos (**70a-d**) en agua, de manera que tras 20 horas de reacción a temperatura ambiente no se detecta producto de partida, siendo la azida **71** el único producto de reacción.

3.3.3 Modelo cinético propuesto

Con el fin de evaluar de manera cuantitativa el efecto catalítico del metalociclo **39b** $\cdot 6\text{NO}_3$ sobre la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ modelo de estudio, se postula un modelo cinético basado en el siguiente mecanismo de reacción (*Esquema 51*).



Esquema 51. Propuesta mecanística para la reacción de S_NAr , catalizada y no catalizada, entre **70b** y NaN_3 .

Aplicando la aproximación del estado estacionario al intermedio de reacción, y considerando que la concentración de nucleófilo está en exceso respecto al sustrato aromático (**70b**), se obtiene la expresión mostrada para la constante de velocidad observada (k_{obs} en la **Ecuación 2**).

$$k_{obs} = k_{obs}^{uncat} + k_{obs}^{cat} = k_{uncat}[N_3^-] + \frac{k_{cat}K^{39b \cdot N_3}[39b][N_3^-]}{1 + K^{39b \cdot N_3}[N_3^-]}$$

Ecuación 2. Expresión para la constante de velocidad observada, k_{obs} .

En la expresión, k_{cat} y k_{uncat} representan las constantes de velocidad, de las vías catalizada y no catalizada respectivamente, para la reacción de S_NAr , mientras que $K^{39b \cdot N_3}$ representa la constante termodinámica de equilibrio para la formación del complejo de asociación azida-metalociclo. Así pues, k_{obs} viene dada por la suma de dos contribuciones diferentes, el proceso no catalizado y el proceso catalizado por el metalociclo. La **Figura 70** muestra la influencia de la concentración de NaN_3 sobre las constantes de velocidad observadas. Tal y como era de esperar en vista de la expresión dada por la **Ecuación 2**, se observa una dependencia lineal para k_{obs}^{uncat} con la concentración de nucleófilo, obteniéndose a partir del ajuste lineal que se muestra, un valor para $k_{uncat} = (9.04 \pm 0.02) \times 10^{-5} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. En presencia de catalizador, y teniendo en cuenta la misma ecuación, para una concentración dada de NaN_3 , k_{obs}^{cat} puede estimarse a partir de la diferencia entre la constantes de velocidad observadas k_{obs} y k_{obs}^{uncat} . En la **Figura 70**, también se observa un buen ajuste de los resultados experimentales a la **Ecuación 2**, sugiriendo un buen acuerdo entre los datos cinéticos y la ley de velocidad propuesta. Del ajuste hiperbólico, para la vía catalizada, se obtiene un valor para $k_{cat} = 0.085 \pm 0.023 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y $K^{39b \cdot N_3} = 38.0 \pm 7.6 \text{ M}^{-1}$.

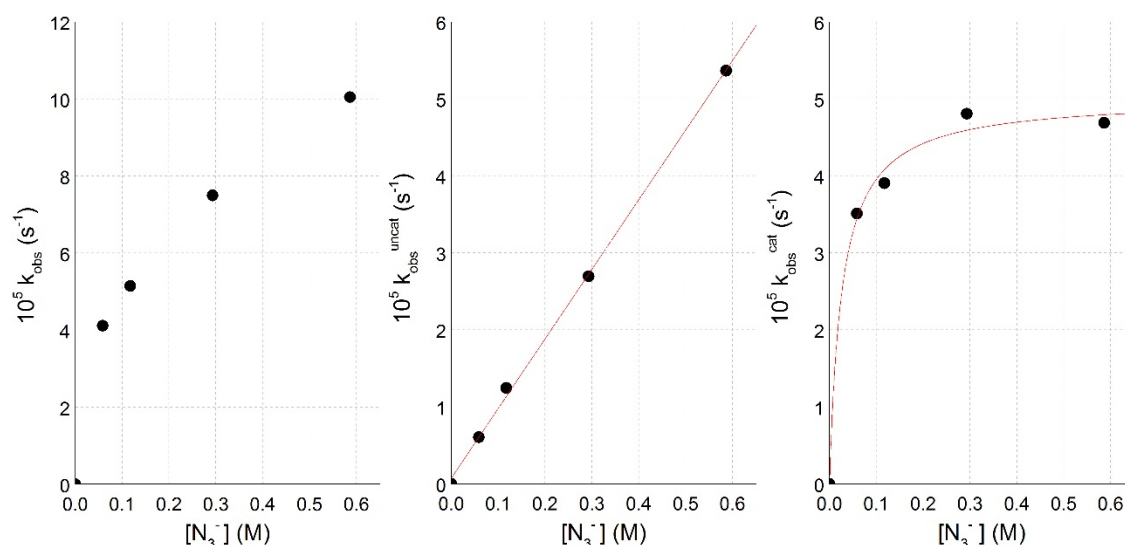


Figura 70. Influencia de la concentración del ión azida sobre las constantes de velocidad observadas total (a la izquierda), sin catalizar (en el medio) y catalizada (a la derecha) respectivamente para la reacción de S_NAr entre **70b** (6 mM) y NaN₃ utilizando **39b**·6NO₃ (0.6 mM, 10 mol%) en D₂O/CD₃CN (4:1) a 25 °C en donde $k_{obs} = k_{obs}^{uncat} + k_{obs}^{cat}$.

Tal y como se observa en la **Figura 70**, mientras que la velocidad de la reacción no catalizada aumenta de manera lineal con la concentración de azida, los experimentos cinéticos para la reacción catalizada exhiben un perfil de saturación bastante acusado, llegando un punto al cual la velocidad de la reacción catalizada por el metalociclo se vuelve gradualmente independiente de la concentración de nucleófilo, es decir, de orden cero respecto a la concentración de ión azida, lo cual se justifica por la disponibilidad limitada de la cantidad de azida asociada al catalizador. Dicho de otro modo, y como ejemplo ilustrativo, para una concentración 0.6 M de nucleófilo (N₃⁻) y considerando el valor previamente obtenido para $K^{39b \cdot N_3^-}$, se estima que el 96% del catalizador estaría asociado al ión azida, dando lugar al complejo de asociación **39b**·N₃⁻, de tal modo que un aumento en la concentración de azida no lleva asociado un incremento sustancial en la concentración de **39b**·N₃⁻, y por tanto, tampoco un aumento significativo en la velocidad de la reacción catalizada.

Debido a la condición de estado estacionario adoptada para el intermedio de Meisenheimer, se asume que en ningún punto se alcanza el equilibrio de formación del intermedio de Meisenheimer T⁻ y, por tanto, las dos etapas de la reacción (la primera consistente en la adición nucleófila del ión azida, y la segunda implicando la eliminación del cloruro) pueden ser virtualmente tratadas como procesos irreversibles. De modo sencillo, puede asumirse que $k_{cat} = k_2$ y $k_{uncat} = k_1$. La determinación de la etapa lenta de la reacción de S_NAr bajo estudio se determina por las velocidades relativas de expulsión del nucleófilo y del grupo saliente a partir del intermedio de Meisenheimer. Si uno de los grupos se elimina más rápidamente que el otro, la etapa en la que está involucrado el peor grupo saliente (en este caso el ión azida) sería la etapa lenta de la

reacción. Esto significa que el sentido opuesto del equilibrio de formación del intermedio de Meisenheimer es más lento que el de su colapso irreversible, lo cual confirma que las constantes k_{uncat} y k_{cat} puedan ser identificadas como k_1 y k_2 respectivamente en el equilibrio de formación de T^- .

Por tanto, considerando los valores obtenidos a partir del ajuste de los resultados experimentales al modelo cinético planteado, se obtiene una relación de constantes de velocidad $k_{cat}/k_{uncat} = 1000$. Con ello, se puede concluir que la presencia del metalociclo como catalizador incrementa 1000 veces la formación del intermedio de Meisenheimer. Además, la realización de experimentos espectroscópicos adicionales, para el estudio de la interacción entre **39b**·6NO₃ y **70b**, demuestran la ausencia de una posible preasociación entre el metalociclo y el sustrato aromático, lo que nos permite descartar cualquier situación en la cual el intermedio de Meisenheimer se formase como consecuencia del ataque del nucleófilo a un potencial complejo de inclusión **70b**⊂**39b**·6NO₃.

Una explicación mecanística alternativa a la planteada podría ser aquella en la cual la segunda etapa de la reacción, es decir, la eliminación del cloruro del intermedio de Meisenheimer, fuese la etapa lenta de la reacción. Sin embargo, esta opción puede descartarse al comparar los resultados obtenidos para toda la serie de halodinitrobenzenos (**70a-d**) estudiada. Como se ha detallado con anterioridad, en ausencia de catalizador, las correspondientes reacciones de S_NAr proceden más rápido según el siguiente orden en relación al grupo saliente: F > Cl ≈ Br ≈ I. Este orden es frecuente en estudios cinéticos sobre las reacciones de S_NAr con haluros aromáticos activados con grupos nitro,^[59] observándose que el mecanismo de adición-eliminación para la S_NAr implica una primera etapa de reacción lenta, que consiste en el ataque nucleófilo para dar lugar al intermedio de Meisenheimer. Por tanto, grupos con un fuerte efecto inductivo, como por ejemplo el fluoruro, favorecen la formación del intermedio de reacción, lo que justifica la reactividad más alta encontrada para **70a** respecto al resto de la serie (**70b-d**). De esta forma, si en la reacción bajo estudio la segunda etapa fuese la lenta, debería observarse una velocidad de reacción más baja para **70a** comparado con **70b-d**, lo que nos permite descartar dicho mecanismo en vista de los resultados experimentales.

A la luz de los resultados cinéticos obtenidos para el sistema catalítico bajo estudio, se corrobora la propuesta mecanística para la reacción entre **70b** y NaN₃ expuesta en el *Esquema 51*, el cual implica la formación del intermedio de reacción T^- en una etapa de reacción lenta. La desolvatación que experimenta el ión azida cuando está asociado al catalizador, haría al nucleófilo más reactivo, facilitando la formación de T^- y acelerando el proceso global. Así, siendo la asociación del ión azida al metalociclo un proceso exergónico, el valor de la energía libre del complejo de asociación **39b**·N₃⁻ disminuiría en comparación con el valor para el nucleófilo no asociado. Como sería de esperar, esta disminución vendría acompañada de una disminución incluso mayor de la correspondiente energía de activación de la etapa lenta, requisito necesario

para observar un efecto catalítico. De este modo, en el modelo bajo estudio, el efecto acelerador observado implica que la energía libre del estado de transición, originado por la interacción del ión azida asociado al catalizador con **70b**, es significativamente más baja que la correspondiente al nucleófilo libre.

Experimentos llevados a cabo con los catalizadores **39b**·6NO₃ y **35**·NO₃ en presencia de NaNO₃ muestran una clara reducción del efecto catalítico, presumiblemente debido a que los aniones nitrato interrumpen el complejo de asociación entre la azida y el catalizador, resultando en una mejor solvatación del nucleófilo en el medio de reacción. Además, esta hipótesis se apoya en los resultados derivados de la observación de la eficiencia catalítica del metalociclo en diferentes medios, D₂O y mezclas de D₂O/CD₃CN en diferentes proporciones (4:1 y 1:1). Aquí, la velocidad de las reacciones en ausencia de catalizador disminuye a medida que la proporción de D₂O aumenta (**Tabla 6**), lo cual implicaría una solvatación menos efectiva del correspondiente intermedio de Meisenheimer (T⁻) en agua, así como la reducción de la nucleofilia del ión azida en disolventes próticos.^[60] A diferencia de las reacciones control, en las reacciones catalizadas por el metalociclo, la velocidad de reacción aumenta en el sentido opuesto, es decir, se hace mayor con la concentración de D₂O debido a la peor solvatación del complejo de asociación **39b**·N₃⁻ en disolventes polares próticos.

Tabla 6. Conversiones para la reacción entre **70b** y NaN₃ tras 10 horas de reacción a temperatura ambiente en presencia y ausencia del catalizador **39b**·6NO₃ en diferentes medios.

Disolvente	39b ·6NO ₃ ^a	Control ^b
D ₂ O	100	5
D ₂ O/CD ₃ CN (4:1)	77	17
D ₂ O/CD ₃ CN (1:1)	59	51

Condiciones para la reacción catalizada: ^a **70b** (6 mM), NaN₃ (60 mM) y **39b**·6NO₃ (0.6 mM, 10 mol%) a t.a. ^b Condiciones para la reacción control: **70b** (6 mM) y NaN₃ (60 mM) a t.a.

Con el objetivo de conocer mejor el papel de la cavidad del metalociclo **39b**·6NO₃ en la reacción catalizada, se decidió sustituir el sustrato **70b**, mal sustrato para la formación de un complejo de inclusión con **39b**·6NO₃, por 4-cloroquinolina, **72**, (**Figura 71**). Este heterociclo (**72**) podría reaccionar con NaN₃ a través de una S_NAr y, a su vez, podría ser complejoado por el receptor metalocíclico.

La adición de exceso de **72** a una disolución de **39b**·6NO₃ (3.5 mM) en D₂O/CD₃CN (4:1), da lugar a un espectro de RMN de ¹H con cambios consistentes con la formación del complejo de inclusión **72**⊂**39b**·6NO₃ (**Figura 72**). Se observa que, los protones localizados en la parte central del sistema fenildiazapireno de **39b**·6NO₃ se desplazan a frecuencias bajas ($\Delta\delta_{\text{Hb}} = -0.17$ ppm,

$\Delta\delta_{\text{Hc}} = -0.47$ ppm, $\Delta\delta_{\text{Hd}} = -0.68$ ppm, $\Delta\delta_{\text{He}} = -0.29$ ppm) al igual que los protones del sustrato ($\Delta\delta_{\text{Hj-Hñ}}$ entre -0.4 ppm y -0.2 ppm), como consecuencia de su mutuo apantallamiento debido al establecimiento de interacciones π - π . Por otra parte, los protones de los anillos de piridina del metalociclo se mueven hacia campo bajo ($\Delta\delta_{\text{Hi}} = 0.15$ ppm y $\Delta\delta_{\text{Hh}} = 0.13$ ppm) tras la complejación, sugiriendo la presencia de interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$ con **72**. Además, la aparición de un único conjunto de señales para **72**, adicionado en exceso, pone de manifiesto la existencia de un equilibrio rápido en la escala de tiempo de RMN para la entrada y salida de **72** en la cavidad del metalociclo, observándose las señales promedio entre el sustrato dentro y fuera de la cavidad.

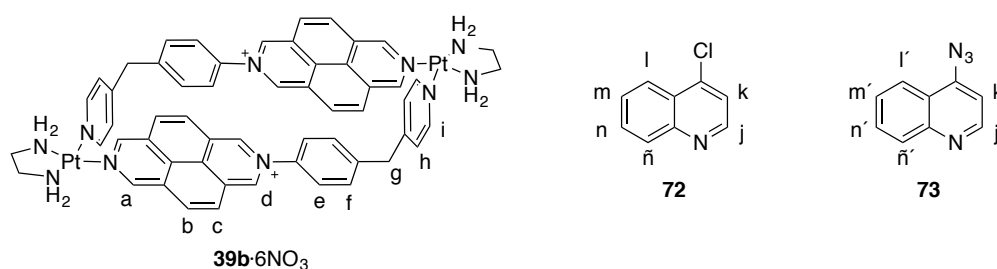


Figura 71. Metalociclo **39b·6NO₃** utilizado como catalizador y receptor de 4-cloroquinolina (**72**). También se presenta la 4-azidoquinolina (**73**), resultado de la reacción de **72** con azida sódica.

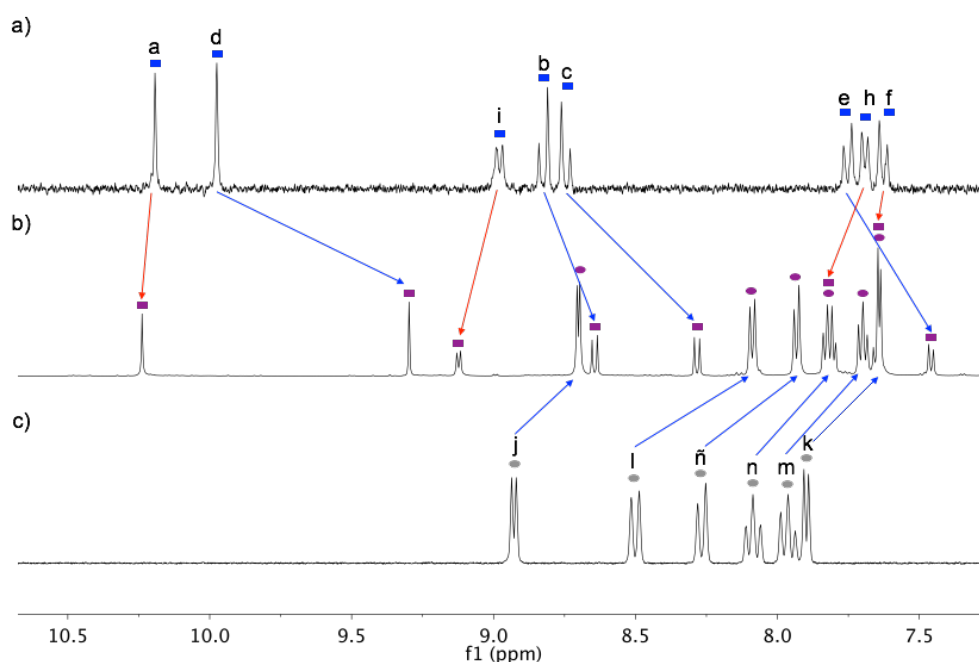


Figura 72. Espectros parciales de RMN de ^1H ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, (4:1), (v/v), 500 MHz, 25 °C) de: a) **39b·6NO₃**, b) **39b·6NO₃** y 12 equiv. de **72**, c) **72**. Leyenda: rectángulos azules, **39b·6NO₃** libre; rectángulos morados, **72·39b·6NO₃** (parte metalocíclica); círculos morados, señales promedio de **72** libre y complejo; círculos grises, **72** libre.

La realización de estudios cinéticos, utilizando **72** y NaN_3 como sustratos de la reacción, muestra diferencias significativas en las reacciones catalizadas por el metalociclo **39b·6NO₃** (0.6

mM, 10 mol%) y el ligando **35**·NO₃ (1.2 mM, 20 mol%) (**Figura 73**). La formación del complejo de inclusión **72**⊂**39b**·6NO₃, cuando se usa el metalociclo **39b**·6NO₃ como catalizador de la reacción, induce un descenso en la velocidad de la reacción con respecto a cuando es el ligando **35**·NO₃ el usado como catalizador. Este hecho evidencia, no solo que la cavidad del metalociclo no es vital en la actividad catalítica, sino que esta podría ser potencialmente importante como un centro regulador tipo alostérico.^[61]

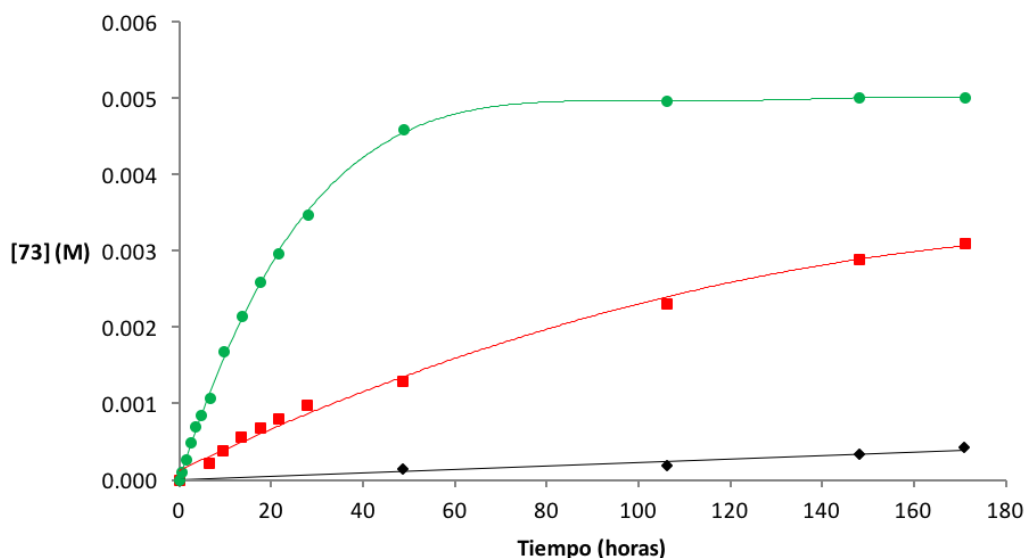


Figura 73. Cinética de la reacción de S_NAr entre **72** (6 mM) y NaN₃ (60 mM) en D₂O/CD₃CN (4:1) a temperatura ambiente en presencia de metalociclo **39b**·6NO₃ (0.6 mM, 10 mol%) ■; ligando **35**·NO₃ (1.2 mM, 20 mol%) ●. Reacción control en ausencia de catalizador ◆.

3.3.4 Inhibición supramolecular

La explicación mecanística expuesta para la S_NAr entre **72** (6 mM) y NaN₃, en presencia del metalociclo **39b**·6NO₃, no solo está en buen acuerdo con los resultados experimentales, sino que presenta evidencias que exoneran a la cavidad del metalociclo como la responsable de la actividad catalítica observada. Así, se planteó estudiar el efecto de un sustrato aromático no reactivo como inhibidor del mencionado sistema catalítico. En este contexto, se escogió pireno como inhibidor, un sustrato inerte frente a la S_NAr pero con la capacidad de formar un complejo de inclusión con una elevada constante de asociación con el metalociclo **39b**·6NO₃ ($5.59 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ para la constante termodinámica en agua a temperatura ambiente y $10.7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ para aquella en acetonitrilo).^[27, 55] Los resultados encontrados para la S_NAr modelo de estudio muestran cómo la velocidad de la reacción descende como resultado de la complejación del pireno a la cavidad del metalociclo (**Figura 74**), destacando el papel de la cavidad, no en el efecto acelerador de la reacción, sino en la modulación de la actividad catalítica. Es importante mencionar que el estudio de este efecto inhibitorio no es posible cuando el catalizador de la reacción es el ligando **35**·NO₃, debido a que

no se produce la complejación entre el ligando y el pireno, y como consecuencia, no tiene lugar la disolución del inhibidor.

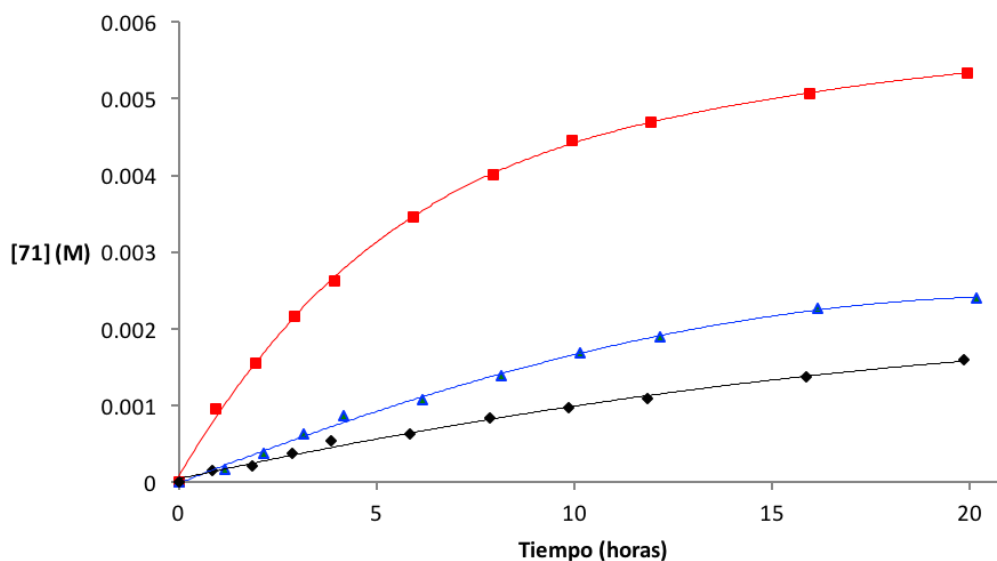


Figura 74. Cinética de la reacción de S_NAr entre **70b** (6 mM) y NaN_3 (60 mM) en D_2O/CD_3CN (4:1) a temperatura ambiente en presencia de metalociclo **39b**· $6NO_3$ (0.6 mM, 10 mol%) ■; complejo de inclusión **PYRC39b**· $6NO_3$ (0.6 mM, 10 mol%) ▲. Reacción control en ausencia de catalizador ◆.

En vista de todos los resultados obtenidos, se puede considerar que el efecto catalítico asociado al metalociclo **39b**· $6NO_3$ es el resultado de un efecto específico de desolvatación sobre el nucleófilo, inducido por el catión, el cual también ocurre en el caso del ligando **35**· NO_3 . Sin embargo, la inhibición supramolecular observada, y específica de **39b**· $6NO_3$, se explica como consecuencia de la formación de un complejo de inclusión cuando se emplea el sustrato adecuado. Estas dos evidencias juntas, nos permiten concluir que, en el caso del metalociclo **39b**· $6NO_3$, como resultado de la complejación, ocurre una modificación de las características electrónicas del catalizador. Consecuentemente, las subunidades de diazapireno del metalociclo resultarían menos π -deficientes, debido a la donación de densidad electrónica por parte del sustrato situado en la cavidad del mismo. Esto reduciría la cantidad de azida asociada al metalociclo, disminuyendo en consecuencia su desolvatación y su reactividad.^[62] Es decir, una complejación reversible receptor-sustrato permitiría, potencialmente, la modulación de la actividad inhibitoria mediante la adición de sustratos con diferente afinidad por la complejación a la cavidad del receptor.

3.4 Referencias

- [1] T. Zincke, G. Heuser, W. Moller, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 333, 296-345.
- [2] D. Bongard, M. Möller, S. Nagaraja Rao, D. Corr, L. Walder, *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 3200-3209.

-
- [3] W. C. Cheng, M. Kurth, *J. Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, *34*, 585-608.
- [4] P. L. Anelli, P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Delgado, M. T. Gandolfi, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, D. Philp, M. Pietraszkiewicz, L. Prodi, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 193-218.
- [5] a) P. R. Ashton, S. E. Boyd, A. Brindle, S. J. Langford, L. Pérez-García, J. A. Preece, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 587-602; b) J. A. Blake, G. Baum, N. R. Champness, S. S. M. Chung, P. A. Cooke, D. Fenske, A. N. Khlobystov, D. A. Lemenovskii, W.-S. Li, M. Schröder, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 4285-4291.
- [6] J.-M. Lehn, J. Blacker, J. Jazwinski, Eur. Pat. Appl. EP 244320A119871104, **1987**.
- [7] H. D. K. Drew, F. W. Pinkard, G. H. Preston, W. Wardlaw, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1895-1909.
- [8] a) X. Chi, A. J. Guerin, R. A. Haycock, C. A. Hunter, L. D. Sarson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2567-2569; b) G. Ercolani, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 5699-5703; c) F. Würthner, C.-C. You, C. R. Saha-Möller, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 133-146.
- [9] a) V. Blanco, M. Chas, D. Abella, C. Peinador, J. M. Quintela, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13978-13986; b) V. Blanco, M. D. García, C. Peinador, J. M. Quintela, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2407-2416; c) M. Chas, D. Abella, V. Blanco, E. Pía, G. Blanco, A. Fernández, C. Platas-Iglesias, C. Peinador, J. M. Quintela, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8572-8582; d) M. Fujita, M. Aoyagi, K. Ogura, *Inorg. Chim. Acta.* **1996**, *246*, 53-57; e) M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5645-5647; f) P. J. Stang, D. H. Cao, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4981-4982; g) P. J. Stang, K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1667-1668; h) J. A. Whiteford, C. V. Lu, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2524-2533.
- [10] a) Y. Cohen, L. Avram, L. Frish, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 520-554; b) D. W. Johnson, J. Xu, R. W. Saalfrank, K. N. Raymond, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2882-2885; c) K. F. Morris, C. S. Johnson, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3139-3141; d) P. Stilbs, *Anal. Chem.* **1981**, *53*, 2135-2137.
- [11] a) X. Chi, A. J. Guerin, R. A. Haycock, C. A. Hunter, L. D. Sarson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2563-2565; b) D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2229-2260.
- [12] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652; b) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci,
-

- M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **2003**; c) C. T. Lee, W. T. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
- [13] P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270-283.
- [14] S. Sakamoto, M. Fujita, K. Kim, K. Yamaguchi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 955-964.
- [15] M. Fujita, F. Ibukuro, K. Yamaguchi, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4175-4176.
- [16] K. I. Yamashita, M. Kawano, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1850-1851.
- [17] D. Fujita, A. Takahashi, S. Sato, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13317-13319.
- [18] A. Orita, L. Jiang, T. Nakano, N. Ma, J. Otera, *Chem. Commun.* **2002**, 1362-1363.
- [19] a) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279-282; b) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945-4958.
- [20] a) A. Hoz, A. Díaz-Ortiz, A. Moreno, F. Langa, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3659-3673; b) P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225-9283; c) V. Polshettiwar, R. S. Varma, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 629-639; d) J. P. Tierney, P. Lidström, *Microwave Assisted Organic Synthesis*, Blackwell Publishing, Boca Ratón, FL, **2005**.
- [21] M. Damm, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14*, 215-224.
- [22] C. O. Kappe, B. Pieber, D. Dallinger, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088-1094.
- [23] T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11956-11968.
- [24] J. W. Thackeray, M. J. Natan, P. Ng, M. S. Wrighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3570-3577.
- [25] M. Chas, C. Platas-Iglesias, C. Peinador, J. M. Quintela, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3119-3122.

-
- [26] C. Peinador, E. Pía, V. Blanco, M. D. García, J. M. Quintela, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1380-1383.
- [27] V. Blanco, M. D. García, A. Terenzi, E. Pía, A. Fernández-Mato, C. Peinador, J. M. Quintela, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12373-12380.
- [28] a) L. H. Anderson, S. Anderson, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1995**, 2231-2245; b) M.-X. Li, Z.-X. Miao, M. Shao, S.-W. Liang, S.-R. Zhu, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 4481-4489.
- [29] F. Ibukuro, T. Kusakawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8561-8562.
- [30] M. Ferrer, M. Mounir, O. Rossell, E. Ruiz, M. A. Maestro, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5890-5899.
- [31] M. Ferrer, A. Gutiérrez, M. Mounir, O. Rossell, E. Ruiz, A. Rang, M. Engeser, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3395-3406.
- [32] M. Fujita, M. Aoyagi, F. Ibukuro, K. Ogura, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 611-612.
- [33] C. Alvariño, E. Pía, M. D. García, V. Blanco, A. Fernández, C. Peinador, J. M. Quintela, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15329-15335.
- [34] D. B. Amabilino, P. L. Anelli, P. R. Ashton, G. R. Brown, E. Córdova, L. A. Godínez, W. Hayes, A. E. Kaifer, D. Philp, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11142-11170.
- [35] P. R. Ashton, J. Huff, S. Menzer, I. W. Parsons, J. A. Preece, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 31-44.
- [36] M. Asakawa, P. R. Ashton, S. E. Boyd, C. L. Brown, R. E. Gillard, O. Kocian, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 26-37.
- [37] P. Job, *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113-203.
- [38] a) K. N. Houk, S. Menzer, S. P. Newton, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1479-1487; b) N. Amanokura, T. Sahara, R. Sato, *Anal. Sci.* **2006**, *22*, x273-x274; c) B. Manimaran, L.-J. Lai, P. Thanasekaran, J. Y. Wu, R.-T. Liao, T.-W. Tseng, Y.-H. Liu, G.-H. Lee, S.-M. Peng, K.-L. Lu, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 8070-8077.
- [39] R. C. Helgeson, T. L. Tarnowski, J. M. Timko, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6411-6418.
- [40] D. G. Hamilton, J. E. Davies, L. Prodi, J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 608-620.
-

-
- [41] a) D. B. Amabilino, J. F. Stoddart, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 2351-2359; b) P. L. Anelli, P. R. Ashton, N. Spencer, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1036-1039.
- [42] M. Hmadeh, A. C. Fahrenbach, S. Basu, A. Trabolsi, D. Benítez, H. Li, A.-M. Albrecht-Gary, M. Elhabiri, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6076-6087.
- [43] a) J. E. Beves, B. A. Blight, C. J. Campbell, D. A. Leigh, R. T. McBurney, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9260-9327; b) G. A. Breault, C. A. Hunter, P. C. Mayers, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5265-5293; c) W. R. Dichtel, O. Š. Miljanić, W. Zhang, J. M. Spruell, K. Patel, I. Aprahamian, J. R. Heath, J. F. Stoddart, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1750-1761; d) J. A. Faiz, V. Heitz, J. P. Sauvage, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 422-442; e) R. S. Forgan, J.-P. Sauvage, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5434-5464; f) K. D. Hänni, D. A. Leigh, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1240-1251; g) A. Harada, Y. Takashima, H. Yamaguchi, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 875-882; h) J. P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker, *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots: A Journey Through the World of Molecular Topology*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **1999**; i) G. T. Spence, P. D. Beer, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 571-586; j) J. F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1802-1820; k) F. Vögtle, T. Dünwald, T. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 451-460; l) V. N. Vukotic, S. J. Loeb, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5896-5906.
- [44] a) C. Dietrich-Buchecker, B. Colasson, M. Fujita, A. Hori, N. Geum, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, J.-P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5717-5725; b) W. W. H. Wong, J. Cookson, E. A. L. Evans, E. J. L. McInnes, J. Wolowska, J. P. Maher, P. Bishop, P. D. Beer, *Chem. Commun.* **2005**, 2214-2216.
- [45] E. Pía, R. Toba, M. Chas, C. Peinador, J. M. Quintela, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1953-1956.
- [46] a) D. M. Vriezema, M. C. Aragonés, J. A. A. W. Elemans, J. J. L. M. Cornelissen, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1445-1489; b) D. Fiedler, D. H. Leung, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 351-360; c) T. S. Koblenz, J. Wassenaar, J. N. H. Reek, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 247-262; d) M. D. Pluth, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1650-1659; e) M. Yoshizawa, J. K. Klosterman, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3418-3438; f) M. J. Wiester, P. A. Ulmann, C. A. Mirkin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 114-137; g) H. Amouri, C. Desmarets, J. Moussa, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2015-2041; h) L. Marchetti, M. Levine, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1090-1118; i) W. Lin, *Supramolecular Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [47] a) R. Chakrabarty, P. S. Mukherjee, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810-6918; b) N. B. Debata, D. Tripathy, D. K. Chand, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 1831-1945; c) A.
-

- Kumar, S.-S. Sun, A. J. Lees, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 922-939; d) M. M. Safont-Sempere, G. Fernández, F. Wurthner, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5784-5814.
- [48] C. J. Waiter, H. L. Anderson, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 458-460.
- [49] a) M. Yoshizawa, Y. Takeyama, T. Kusakawa, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1347-1349; b) M. Yoshizawa, S. Miyagi, M. Kawano, K. Ishiguro, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9172-9173; c) M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *Science* **2006**, *312*, 251-254; d) T. Furusawa, M. Kawano, M. Fujita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5717-5719.
- [50] a) T. Iwasawa, R. J. Hooley, J. Rebek, Jr., *Science* **2007**, *317*, 493-496; b) J. Kang, J. Rebek, *Nature* **1997**, *385*, 50-52; c) S. M. Butterfield, J. Rebek Jr., *Chem. Commun.* **2007**, 1605-1607.
- [51] a) C. J. Hastings, M. P. Backlund, R. G. Bergman, K. N. Raymond, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10570-10573; b) M. L. Merlau, M. d. P. Mejia, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4239-4242; c) T. H. Noh, E. Heo, K. H. Park, O. S. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1236-1239; d) H. J. Yoon, J. Kuwabara, J.-H. Kim, C. A. Mirkin, *Science* **2010**, *330*, 66-69; e) H. J. Yoon, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11590-11591; f) Q.-T. He, X.-P. Li, L.-F. Chen, L. Zhang, W. Wang, C.-Y. Su, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1-9.
- [52] a) I. O. Fritsky, R. Ott, R. Krämer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3255-3258; b) I. O. Fritsky, R. Ott, H. Pritzkow, R. Krämer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1221-1231.
- [53] N. C. Gianneschi, P. A. Bertin, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10508-10509.
- [54] a) N. C. Gianneschi, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1644-1645; b) M. S. Masar, N. C. Gianneschi, C. G. Oliveri, C. L. Stern, S. T. Nguyen, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10149-10158.
- [55] C. Alvariño, E. Pía, M. D. García, V. Blanco, A. Fernández, C. Peinador, J. M. Quintela, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15329-15335.
- [56] A. S. Bailey, J. R. Case, *Tetrahedron* **1958**, *3*, 113-131.
- [57] a) F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement*, VCH Publishers, New York, **1991**; b) O. N. Chupakhin, V. N. Chupakhin, H. C. Van der Plas, *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Academic Press, London, **1994**; c) K. A. Parker, C. A. Coburn, *J. Org. Chem.* **1992**, *23*, 717-722; d) R. O. Al-Kaysi, G. Guirado, E. J. Valente, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3408-3411.

-
- [58] K. P. C. Vollhardt, *Química Orgánica*, Omega, Barcelona, **1994**.
- [59] J. F. Bunnett, J. E. W. Garbisch, K. M. Pruitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 385-391.
- [60] a) R. Alexander, E. C. F. Ko, A. J. Parker, T. J. Broxton, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5049-5069; b) J. Miller, A. J. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 117-123.
- [61] S. Shinkai, K. Kameoka, K. Ueda, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 923-924.
- [62] J. R. Pliego Jr., D. Pilo-Veloso, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 1118-1124.

4 Conclusiones

1. Se han preparado mediante autoensamblaje supramolecular dirigido por centros metálicos, nuevos metalociclos de Pd(II) (**50a-52a**) y de Pt(II) (**50b-52b**) análogos estructuralmente, a partir de ligandos basados en 4,4'-bipiridina (**47**, **48**) y en 2,7-diazapireno, (**49**) junto con los complejos de Pd(II) y Pt(II), **4a** y **4b** respectivamente. Dichos procesos de autoensamblaje se han llevado a cabo tanto en medio acuoso como en disolvente orgánico y en un rango de concentraciones amplio.
2. Se ha conseguido la estructura en estado sólido de un cuadrado molecular de $14.75 \text{ \AA} \times 14.75 \text{ \AA}$ (metalociclo **50b**·8PF₆) que presenta un alineamiento perfecto de los cuadrados a lo largo del eje cristalográfico *c*.
3. Se ha demostrado que la inercia cinética a temperatura ambiente del enlace Pt-N(piridina) puede ser superada usando radiación de microondas. Bajo estas condiciones el enlace Pt-N(piridina) es lábil, permitiendo la autocorrección del sistema y el proceso de autoensamblaje de los metalociclos de platino. Se ha observado que la metodología basada en microondas reduce drásticamente los tiempos de reacción en el autoensamblaje de metalociclos de platino, aumenta los rendimientos y simplifica el procedimiento experimental.
4. Se han preparado complejos de inclusión haciendo uso del metalociclo **52a**·6NO₃ y sustratos aromáticos ricos en electrones como hidroquinona (**40**), 1,5-dihidroxinaftaleno (**56**) o 2,7-dihidroxinaftaleno (**57**). Los experimentos de RMN de ¹H informan del establecimiento de un equilibrio de inclusión-exclusión rápido en el caso de los sustratos **40** y **57** mientras que este equilibrio es lento para **56**. La introducción de cadenas de polietilenglicol en sustratos derivados de los anteriores (**41**, **58-60**) ralentiza en todos los casos dicho equilibrio. El autoensamblaje del metalociclo **52a**·6NO₃ con los ciclofanos **42** y **44**, en medio acuoso, ha permitido la obtención de los respectivos [2]catenanos (**52a(42)**·6NO₃ y **52a(44)**·6NO₃).
5. Se han obtenido las estructuras cristalinas de dos moléculas mecánicamente entrelazadas. La estructura en estado sólido del complejo de inclusión **41C52a**·6NO₃ muestra un apilamiento π infinito a lo largo del eje cristalográfico *b* debido al establecimiento de interacciones entre moléculas de sustrato no complejadas (en el exterior del metalociclo) y las subunidades de diazapireno del metalociclo, las cuales se encuentran complejando a una molécula de sustrato en el interior de su cavidad. La estructura cristalina del catenano **52a(42)**·6NO₃ muestra una celda unidad compleja formada por cuatro unidades de [2]catenanos simétricamente no equivalentes. Cada molécula de ciclofano (**42**) se encuentra perfectamente entrelazada a una de receptor (**52a**·6NO₃) estableciéndose un sistema de interacciones π formado por cuatro componentes $S_{\text{ext}}/\text{Diaz}/S_{\text{int}}/\text{Diaz}$ con parámetros geométricos que concuerdan con el establecimiento de este tipo de interacciones.

6. La funcionalización de sustratos derivados de 1,5-dioxinaftaleno con diferentes subunidades π -aceptoras en sus extremos ha permitido la síntesis de los componentes lineales **61**, **62**·2NO₃ y **63**·4NO₃. Estos sustratos lineales dan lugar a la formación de los (pseudo)rotaxanos correspondientes tras su ensamblaje con el metalociclo **52b**·6NO₃. Las diferentes características electrónicas de los grupos terminales en los sustratos han demostrado afectar de manera significativa al proceso de enhebramiento y desenhebramiento de los (pseudo)rotaxanos.

7. La síntesis de [2]catenanos homo y heterotrimetálicos mediante autoensamblaje a partir de sus componentes (“*one-pot*”) o partiendo de los metalociclos y metalociclofanos ya preformados (“*magic ring*”) ha resultado en mezclas complejas de compuestos como consecuencia del control termodinámico sobre dichas reacciones. Solo la síntesis del [2]catenano homotrimetálico de Pt(II) **65b**·10NO₃, como producto mayoritario, pudo ser lograda mediante el diseño de un protocolo basado en el enhebramiento del sustrato **62**·2NO₃ a través del metalociclo **52b**·6NO₃ para generar el correspondiente pseudorotaxano bajo control termodinámico, seguido de una etapa final de ciclación, dirigida por Pt(II), mediante control cinético.

8. Se ha demostrado la capacidad del metalociclo de Pt(II), **39b**·6NO₃, basado en 2,7-diazapireno, como catalizador subestequiométrico y reutilizable en la reacción de S_NAr entre una serie de halodinitrobencenos (**70a-d**) y NaN₃ en medio acuoso. Se ha observado que el efecto catalítico se debe a la asociación del ión azida con las subunidades catiónicas de diazapireno del catalizador. Haciendo uso de la cavidad interna del metalociclo y de sus subunidades aromáticas π -deficientes se ha explorado la actividad inhibitoria del pireno sobre el sistema catalítico bajo estudio. Estos hechos han demostrado que la formación de un complejo de inclusión posee un efecto regulador sobre el sistema, resultando en una inhibición de tipo alostérico de la reacción bajo estudio.

Conclusions

1. New Pd(II) (**50a-52a**) and Pt(II) (**50b-52b**) metallacycles have been prepared using supramolecular metal-directed self-assembly with ligands based on 4,4'-bipyridine (**47**, **48**) and 2,7-diazapyrene (**49**) along with the Pd(II) and Pt(II) complexes, **4a** and **4b** respectively. The self-assembly processes were carried out in aqueous medium as well as in organic solvent and in a broad range of concentrations.

2. The solid state structure of a 14.75 Å × 14.75 Å molecular square (metallacycle **50b**·8PF₆) was obtained. It shows a perfect alignment of the squares along the crystallographic axis *c*.

3. It has been shown that the kinetic inertness of the Pt-N(pyridine) bond at room temperature can be overcome using microwave radiation. Under these conditions the Pt-N(pyridine) bond is labile, allowing the self-correction of the system and the self-assembly of the Pt-based metallacycles. It was observed that the microwave-assisted energy strategy reduces drastically the reaction times

for the self-assembly of the platinum metallocycles. It also increases yields and simplifies the experimental procedure.

4. New inclusion complexes were prepared using the metallocycle **52a**·6NO₃ and electron rich aromatic substrates such as hydroquinone (**40**), 1,5-dihydroxynaphthalene (**56**) or 2,7-dihydroxynaphthalene (**57**). The ¹H NMR experiments report the establishment of a fast inclusion-exclusion equilibrium, in the case of the substrates **40** and **57**, and slow for **56**. Introduction of polyethylene glycol chains in the previous substrates slows down the inclusion-exclusion process in all cases. Self-assembly of metallocycle **52a**·6NO₃ with cyclophanes **42** and **44**, in aqueous medium, has enabled to obtain the respective [2]catenanes (**52a(42)**·6NO₃ and **52a(44)**·6NO₃).

5. The crystal structures of two mechanically interlocked molecules were obtained. The solid state structure of the inclusion complex **41**⊂**52a**·6NO₃ shows an infinite π stacking along the crystallographic axis *b*, due to the establishment of interactions between uncomplexed substrate molecules (outside the metallocycle) and the diazapyrene subunits of the metallocycle, which are complexing a substrate molecule inside its cavity. The crystal structure of the catenane **52a(42)**·6NO₃ shows a complex unit cell formed by four symmetrically non equivalent units of [2]catenane. Each cyclophane molecule (**42**) is perfectly intertwined with a host molecule (**52a**·6NO₃) establishing a system of π - π interactions consisting of four components, S_{ext}/Diaz/S_{int}/Diaz, with geometric parameters in accordance with the establishment of this type of interactions.

6. Functionalization of 1,5-dioxynaphthalene derivatives with different π -acceptor subunits on the sides has allowed the synthesis of the molecular axles **61,62**·2NO₃ and **63**·4NO₃. These molecular axles give rise to the formation of the corresponding (pseudo)rotaxanes after self-assembly with the metallocycle **52b**·6NO₃. The different electronic characteristics of the terminal groups in the axles have shown to affect significantly the threading and dethreading of the (pseudo)rotaxanes.

7. The synthesis of homo and heterotrimetallic [2]catenanes, starting from their components (“one-pot”), or from the preformed metallacycles and metallacyclophanes (“magic ring”), have resulted in complex mixtures of compounds as a result of the thermodynamic control over such reactions. Only the synthesis of the Pt(II) homotrimetallic [2]catenane **65b**·10NO₃, as major product, could be achieved by designing a system based on the threading of the axle **62**·2NO₃ through the metallocycle **52b**·6NO₃ to generate the corresponding pseudorotaxane under thermodynamic control, followed by a final Pt-directed cyclization step under kinetic control.

8. It has been proved the ability of the Pt(II) metallocycle, **39b**·6NO₃, based on 2,7-diazapyrene, as a substoichiometric and reusable catalyst for the S_NAr reaction between a series of halodinitrobenzenes (**70a-d**) and NaN₃ in aqueous medium. It has been observed that the catalytic effect is due to the association of azide ion with the diazapyrenium cationic subunits of the catalyst. By using the internal cavity of metallocycle, and its π -deficient aromatic subunits, it has been explored the pyrene inhibitory activity over the catalytic system under study. These facts

have shown that the formation of an inclusion complex has a regulatory effect over the system, resulting in the allosteric-like inhibition of the reaction under study.

4.1 Publicaciones derivadas de esta tesis doctoral

-Synthesis of Platinum(II) Metallocycles Using Microwave-Assisted Heating, (Eva M. López-Vidal, Víctor Blanco, Marcos D. García, Carlos Peinador, José M. Quintela), *Org. Lett.* **2012**, *14*, 580-583.

-Metallacycle-Catalysed S_NAr Reaction in Water: Supramolecular Inhibition by Means of Host-Guest Complexation, (Eva M. López-Vidal, Antonio Fernández-Mato, Marcos D. García, Moisés Pérez-Lorenzo, Carlos Peinador, José M. Quintela), *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1265-1270.

-When Self-Assembly Fails: Stepwise Metal-Directed Synthesis of [2]Catenanes, (Eva M. López-Vidal, Marcos D. García, Carlos Peinador, José M. Quintela), *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2259-2267.

-Complexation and Catenation in Aqueous Media Using a Self-Assembled Pd(II) Metallacyclic Receptor, (Tamara Rama, Eva M. López-Vidal, Marcos D. García, Carlos Peinador, José M. Quintela), *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9482-9487.

4.2 Otras publicaciones relacionadas con esta tesis doctoral

-Probing Electrostatic Potential by NMR with the Use of a Paramagnetic Lanthanide(III) Chelate, (Eva M. López-Vidal, Martín Regueiro-Figueroa, Marcos D. García, Carlos Platas-Iglesias, Carlos Peinador, José M. Quintela), *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 4429-4431.

-Complexation of aromatic compounds with self-assembled Pd(II) and Pt(II) metallacycles, (Marcos D. García, Cristina Alvariño, Eva M. López-Vidal, Tamara Rama, Carlos Peinador, José M. Quintela), *Inorganica Chimica Acta* **2014**, *417*, 27-37.

4.3 Estancias de investigación

-Profesor Jonathan R. Nitschke. Department of Chemistry, University of Cambridge (UK), (31 Mayo - 29 Agosto de 2013).

-Profesor Sir James Fraser Stoddart. Department of Chemistry, Northwestern University (USA), (13 Abril - 10 Agosto de 2015).

4.4 Asistencia y participación en congresos

-9th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (9-ISMSC), Shanghai Institute of Organic Chemistry Conference Center, Shanghai, China, 7-11 Junio de 2014. (Póster) **Self-assembly of a heteropolymetallic [2]catenane.**

-10th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (10-ISMSC), Palais des Congrès Place de Bordeaux, Estrasburgo, Francia, 28 Junio - 2 Julio de 2015. (Pósters) **An adaptative [4]pseudorotaxane-based system; Self-assembly of Pd(II)/Pt(II) metallacyclic receptors owning isomeric anthracene subunits; Catenation in Aqueous Media using a Self-assembled Pd(II) Metallacyclic Receptor; Complexation in Aqueous Media Using a Self-Assembled Pd(II) Metallacyclic Receptor.**

-XXXV Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química, A Coruña, España, 19-23 Julio de 2015. (Póster) **Modulación de la fluorescencia en estado sólido en 7-aril-4-fenil-1,8-naftiridinas.**

-2016 International Symposium on Chemical Biology, Campus Biotech, Ginebra, Suiza, 13-15 Enero de 2016.

5 Parte experimental

5.1 General

Todos los reactivos comerciales fueron usados sin ninguna purificación adicional. En los casos necesarios, los disolventes empleados han sido purificados según los procedimientos publicados en la bibliografía.^[1] Durante todo este trabajo se ha usado agua de calidad Milli-Q, obtenida con un equipo Millipore Gradient A 10.

Para la cromatografía en capa fina se usaron cromatofolios del gel de sílice Merk 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ visualizados bajo radiación UV (254 y 360 nm). Las purificaciones mediante cromatografía en columna se han llevado a cabo a presión (flash) utilizando para ello gel de sílice Merk 60 (230-400 mesh).

Los espectros de RMN fueron realizados utilizando espectrómetros Bruker Avance 300, de 300 MHz para ¹H y 75 MHz para ¹³C, así como Bruker Avance 500, de 500 MHz para ¹H y 125 MHz para ¹³C con criosonda dual para ¹H y ¹³C para experimentos de alta sensibilidad, utilizando un disolvente deuterado como *lock* y la señal del disolvente protonado residual como referencia.

Los coeficientes de difusión en los experimentos DOSY en D₂O fueron referenciados usando el valor de $1.92 \times 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ para la señal de DHO en D₂O a 25 °C.^[2]

Los experimentos de espectrometría de masas fueron realizados en un espectrómetro Applied Biosystems QSTAR Elite con analizador híbrido LC-Q-q-TOF para ESI de baja y alta resolución.

Los espectros de UV-Vis han sido obtenidos con un espectrofotómetro Jasco V-650.

Las reacciones llevadas a cabo con energía asistida por microondas se realizaron en un reactor Anton Paar Monowave 300 operando a 2455 MHz en viales de reacción sellados de 6 y 30 mL de capacidad provistos de agitación. El sistema opera a una potencia de entre 0 y 850 W. Las muestras fueron irradiadas con la potencia adecuada para trabajar a una temperatura de 150 °C utilizando el modo de calentamiento “*as fast as possible*” (alcanzando dicha temperatura en aproximadamente 2 minutos). La temperatura en la mezcla de reacción fue monitorizada usando el sensor de infrarrojo incorporado en el equipo de microondas.

Para los casos en los que ha sido necesaria la agitación con energía de ultrasonidos se ha utilizado un aparato de ultrasonidos Branson 2510.

Las medidas de difracción de rayos-X se llevaron a cabo con un difractómetro Bruker X8 APEXII, con tubo de molibdeno, fuente de foco fino y monocromador de grafito. Las estructuras han sido resueltas por métodos directos y refinadas utilizando el método de mínimos cuadrados de matriz completa frente a F^2 (SHELX-97^[3] integrado en la suite WINGX^[4]). Los átomos de H (excepto los de los disolventes) fueron colocados en posiciones ideales con $U_{\text{eg}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eg}}(\text{C})$.

Los átomos de H de las moléculas de disolvente fueron colocados en posiciones ideales con $U_{\text{eg}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eg}}(\text{C})$.

Los complejos de Pd(II) y Pt(II) (**4a**^[5] y **4b**^[6] respectivamente), el 2,7-diazapireno,^[7] el cloruro de *N*-(2,4-dinitrofenil)-4,4'-bipiridinio,^[8] el cloruro de *N*-(2,4-dinitrofenil)-2,7-diazapireno,^[9] los ligandos **48**·2Cl,^[10] **32**·NO₃,^[11] **34**·NO₃,^[12] **35**·NO₃,^[13] **14**,^[14] **53**,^[15] los sustratos **58**,^[10] **41**,^[16] y **59**,^[17] los ciclofanos BPP34C10 (**42**)^[18] y DN38C10 (**44**)^[19] así como el 1-azido-2,4-dinitrobenceno (**71**)^[20] y la 4-azidoquinolina (**73**)^[21] han sido sintetizados de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía.

5.1.1 Métodos computacionales

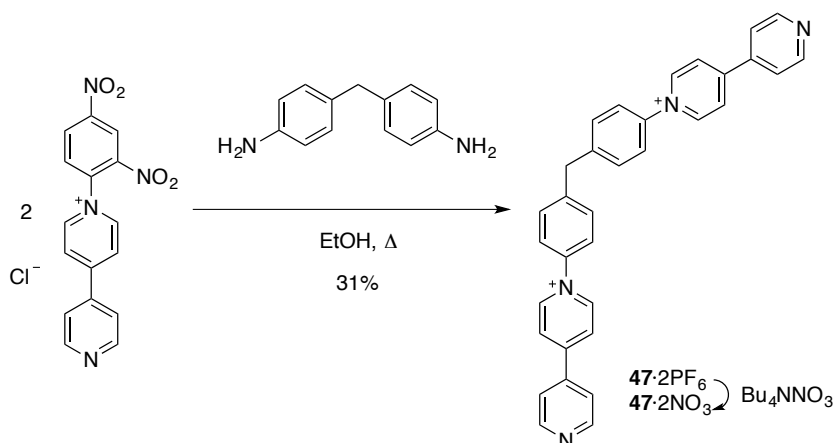
La estructura del metalociclo **51a** fue optimizada por medio de cálculos DFT empleando el funcional B3LYP.^[22] La geometría del sistema se optimizó en el vacío sin ningún tipo de restricción geométrica usando el conjunto base estándar 6-31G(d) para describir los átomos de C, H, N y O.^[23] Debido a que no existe un buen conjunto base que describa explícitamente todos los electrones para el Pd, en estos cálculos se hizo uso del potencial efectivo de la base de Wadt y Hay (Los Alamos ECP) incluido en el conjunto base LanL2DZ.^[24] El ECP LanL2DZ incluye los 28 electrones más internos en el *core*, tratando explícitamente los 18 electrones más externos. El empleo de ECP tiene la ventaja de que reduce el coste computacional del cálculo, y además se tienen en cuenta, hasta cierto punto, los efectos relativistas, que se supone son importantes a partir del cuarto período de la tabla periódica.

Las geometrías iniciales se construyeron utilizando el programa GaussView^[25] así como distancias y ángulos de enlace estándar. Los puntos estacionarios encontrados en las curvas de energía potencial, como resultado de la optimización de las geometrías, han sido caracterizados mediante análisis de frecuencias para confirmar que corresponden a mínimos de energía y no a estados de transición.

5.2 Procedimientos sintéticos

5.2.1 Síntesis de los ligandos

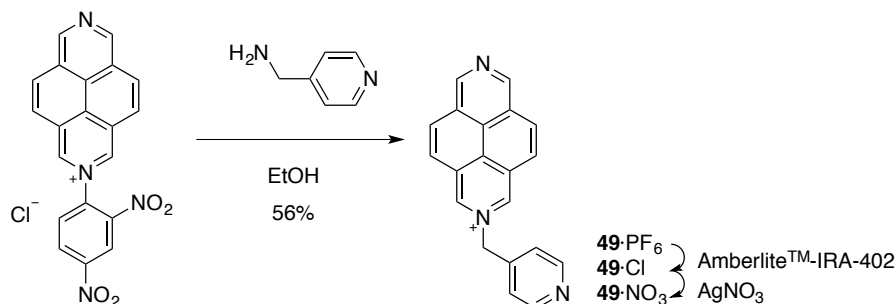
Ligando **47**·2PF₆



Una disolución de cloruro de *N*-(2,4-dinitrofenil)-4,4'-bipiridinio^[8] (1.00 g, 2.79 mmol) y 4,4'-metilendianilina (0.280 g, 1.39 mmol) en etanol (10 mL) se refluje durante 5 horas. Después de enfriar, se elimina el disolvente bajo presión reducida y el residuo se machaca con agua (50 mL). La mezcla se filtra y el filtrado se evapora para obtener un sólido marrón que es purificado mediante cromatografía flash en columna (SiO₂, acetona/NH₄Cl(1.5M)/MeOH (5:4:1)). Las fracciones con producto se combinan y el disolvente es eliminado a vacío. Sobre una disolución del residuo en H₂O se añade exceso de KPF₆ hasta que no se observa más precipitación de producto. El sólido se filtra y se lava con agua para dar **47**·2PF₆ (0.760 g, 31%) como un sólido marrón. *RMN de ¹H* (500 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ: 9.01 (4H, d, *J* = 7.0 Hz), 8.88 (4H, d, *J* = 6.2 Hz), 8.48 (4H, d, *J* = 7.1 Hz), 7.88 (4H, d, *J* = 6.2 Hz), 7.72 (4H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.67 (4H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.32 (2H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ: 155.9 (C), 152.2 (CH), 145.9 (CH), 145.6 (C), 142.0 (C), 141.9 (C), 131.9 (CH), 127.0 (CH), 125.7 (CH), 123.0 (CH), 41.0 (CH₂) ppm. *MS-ESI* (*m/z*): 623.2 [M-PF₆]⁺, 239.1 [M-2PF₆]²⁺.

Ligando **47**·2NO₃

El ligando **47**·2PF₆ (0.500 g, 0.970 mmol) se disuelve en la mínima cantidad de CH₃CN y se adiciona Bu₄NNO₃ en exceso, hasta que no se observa más precipitación de producto. El precipitado se filtra y se lava con CH₃CN para dar **47**·2NO₃ (0.356 g, 85%) como un sólido marrón. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.18 (4H, d, *J* = 7.0 Hz), 8.79 (4H, d, *J* = 6.3 Hz), 8.55 (4H, d, *J* = 7.0 Hz), 7.97 (4H, d, *J* = 6.3 Hz), 7.74 (4H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.66 (4H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.32 (2H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 154.5 (C), 150.0 (CH), 144.6 (CH), 144.5 (C), 142.4 (C), 140.8 (C), 130.9 (CH), 125.9 (CH), 124.2 (CH), 122.5 (CH), 40.1 (CH₂) ppm. *MS-ESI* (*m/z*): 540.2 [M-NO₃]⁺, 239.1 [M-2NO₃]²⁺.

Ligando **49**·PF₆

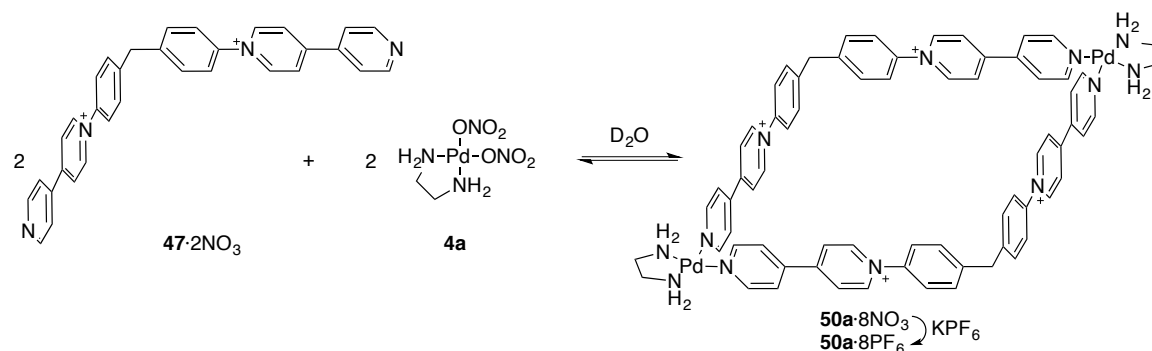
Una disolución de cloruro de *N*-(2,4-dinitrofenil)-2,7-diazapirenio^[9] (0.137 g, 0.336 mmol) y 4-(aminometil)piridina (0.034 mL, 0.336 mmol) en etanol (40 mL) se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 40 mL de una mezcla de H₂O/AcOEt (1:1). La fase acuosa se separa de la fase orgánica y esta última se extrae con H₂O Milli-Q (3 × 20 mL). La combinación de las fases acuosas se lava con AcOEt (3 × 80 mL). Tras eliminar el disolvente, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía flash en columna (SiO₂, NaCl(0.57 M)/metanol/acetonitrilo (1:1:4)). Las fracciones que contienen producto se combinan y el disolvente se elimina a vacío obteniéndose un residuo, el cual se lava con EtOH (50 mL), para eliminar el exceso de NaCl, obteniéndose **49**·Cl como un sólido amarillo. El ligando se disuelve en H₂O Milli-Q y se añade KPF₆ en exceso hasta que no se observa más precipitación de producto. El sólido se filtra a vacío y se lava con H₂O Milli-Q para dar **49**·PF₆ (83.0 mg, 56%) como un sólido amarillo. *RMN de ¹H* (500 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ: 9.90 (2H, s), 9.63 (2H, s), 8.75 (2H, d, *J* = 9.1 Hz), 8.70 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 8.53 (2H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.65 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 6.32 (2H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ: 149.3 (CH), 139.7 (CH), 132.5 (CH), 130.4 (CH), 130.4 (C), 127.0 (C), 126.7 (CH), 125.8 (CH), 125.0 (C), 64.7 (CH₂) ppm. *HRMS-ESI* (*m/z*): calc. para [M-PF₆]⁺ 296.1182, enc. 296.1177.

Ligando **49**·NO₃

Una suspensión de **49**·PF₆ (83.0 mg, 0.188 mmol) y Amberlite™-IRA-402 (800 mg) en H₂O Milli-Q (12 mL) se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se filtra a través de Celite® y el disolvente se elimina bajo presión reducida obteniéndose **49**·Cl (52.6 mg, 0.159 mmol). Sobre una disolución de **49**·Cl (52.6 mg, 0.159 mmol) en H₂O Milli-Q (45 mL) se adiciona AgNO₃ (26.9 mg, 0.159 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas protegiendo el medio de reacción de la luz. La mezcla se filtra a través de Celite® y el filtrado se concentra a sequedad obteniéndose **49**·NO₃ (48.5 mg, 72%) como un sólido amarillo. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.87 (2H, s), 9.75 (2H, s), 8.71 (2H, d, *J* = 9.1 Hz), 8.63 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 8.52 (2H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.50 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 6.42 (2H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 149.6 (CH), 147.0 (CH), 143.0 (C), 138.6 (CH), 131.2 (CH), 129.4 (C), 128.7 (C), 126.4 (C), 125.9 (CH), 124.4 (C), 123.2 (CH), 63.3 (CH₂) ppm.

5.2.2 Autoensamblaje de los metalociclos de Pd(II)

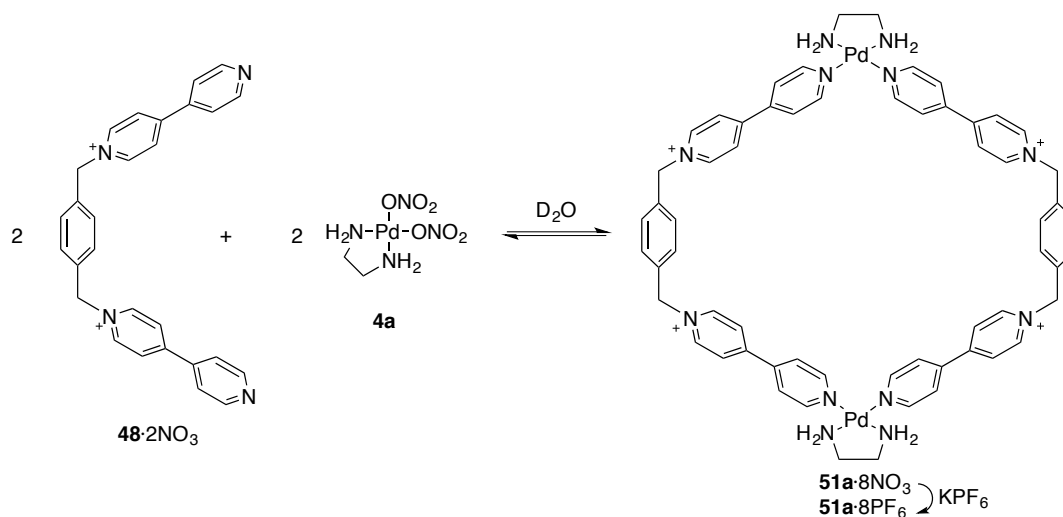
Metalociclo **50a**·8NO₃



Sobre una disolución de ligando **47**·2NO₃ (4.8 mg, 8.0×10⁻³ mmol) en D₂O (4.0 mL) se añade complejo **4a** (2.3 mg, 8.0×10⁻³ mmol), produciéndose el autoensamblaje de **50a**·8NO₃ a temperatura ambiente. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.16 (8H, d, *J* = 7.1 Hz), 8.98 (8H, d, *J* = 5.3 Hz), 8.44 (8H, d, *J* = 7.1 Hz), 8.05 (8H, d, *J* = 5.3 Hz), 7.66 (8H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.59 (8H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.28 (4H, s), 2.95 (8H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 152.2 (CH), 152.1 (C), 145.5 (C), 145.0 (C), 144.8 (CH), 140.6 (C), 130.9 (CH), 126.2 (CH), 125.3 (CH), 124.1 (CH), 46.8 (CH₂), 40.0 (CH₂) ppm.

Metalociclo **50a**·8PF₆

Sobre una disolución de **47**·2NO₃ (69.90 mg, 11.6×10⁻² mmol) y **4a** (33.7 mg, 11.6×10⁻² mmol) en H₂O (23 mL) se añade un exceso de KPF₆ hasta que no se observa más precipitación de producto. El sólido se filtra y se lava con agua para dar **50a**·8PF₆ como un sólido marrón (100 mg, 70%). *RMN de ¹H* (500 MHz, CD₃NO₂, 25 °C) δ: 9.12-9.08 (16H, m), 8.45 (8H, d, *J* = 7.1 Hz), 8.08 (8H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.75 (8H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.67 (8H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.50 (s, 8H), 3.15 (8H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, CD₃NO₂, 25 °C) δ: 154.1 (CH), 154.0 (C), 147.2 (C), 146.8 (C), 146.2 (CH), 142.4 (C), 132.5 (CH), 128.0 (CH), 126.8 (CH), 125.7 (CH), 48.8 (CH₂), 41.5 (CH₂) ppm.

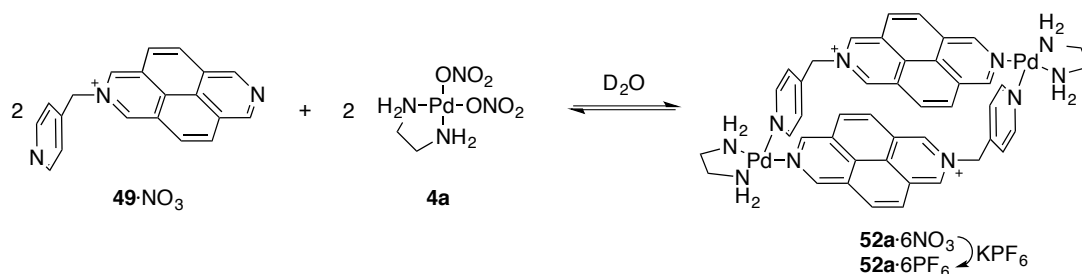
Metalociclo 51a·8NO₃

Sobre una disolución de ligando **48**·2NO₃ (2.2 mg, 4.0×10⁻³ mmol) en D₂O (0.8 mL) se añade complejo de paladio **4a** (1.2 mg, 4.0×10⁻³ mmol) produciéndose a temperatura ambiente el autoensamblaje de **51a**·8NO₃. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.01 (8H, d, *J* = 6.6 Hz), 8.97 (8H, d, *J* = 6.7 Hz), 8.35 (8H, d, *J* = 6.4 Hz), 8.02 (8H, d, *J* = 6.7 Hz), 7.55 (8H, s), 5.93 (8H, s), 2.95 (8H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 152.1 (CH), 152.0 (C), 145.5 (C), 145.1 (CH), 133.9 (C), 130.0 (CH), 126.4 (CH), 125.2 (CH), 63.8 (CH₂), 46.8 (CH₂) ppm.

Metalociclo 51a·8PF₆

Sobre una disolución de ligando **48**·2NO₃ (54.1 mg, 0.100 mmol) y complejo de paladio **4a** (29.1 mg, 0.100 mmol) en H₂O (20 mL) se añade exceso de KPF₆ hasta que no se observa la formación de más precipitado. El sólido se filtra y se lava con agua para obtener **51a**·8PF₆ como un sólido blanco (95.1 mg, 82%). *RMN de ¹H* (500 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ: 8.91 (8H, d, *J* = 6.5 Hz), 8.80 (8H, d, *J* = 6.7 Hz), 8.23 (8H, d, *J* = 6.6 Hz), 7.93 (8H, d, *J* = 6.5 Hz), 7.52 (8H, s), 5.79 (8H, s), 2.85 (8H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ: 155.7 (C), 153.7 (CH), 152.9 (C), 146.3 (CH), 135.0 (C), 131.2 (CH), 127.7 (CH), 126.1 (CH), 63.6 (CH₂), 47.0 (CH₂) ppm.

Metalociclo **52a**·6NO₃



Sobre una disolución de ligando **49**·NO₃ (1.2 mg, 3.4×10^{-3} mmol) en D₂O (0.7 mL) se añade un equivalente de complejo de paladio **4a** (1.0 mg, 3.4×10^{-3} mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora produciéndose el autoensamblaje de **52a**·6NO₃. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ : 9.83 (4H, s), 9.76 (4H, s), 9.00 (4H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.35 (4H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.27 (4H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.92 (4H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.20 (4H, s), 2.97 (8H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ : 151.9 (CH), 148.0 (CH), 145.6 (C), 138.7 (CH), 129.7 (CH), 129.3 (C), 128.1 (C), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (C), 124.4 (C), 64.1 (CH₂), 46.4 (CH₂) ppm.

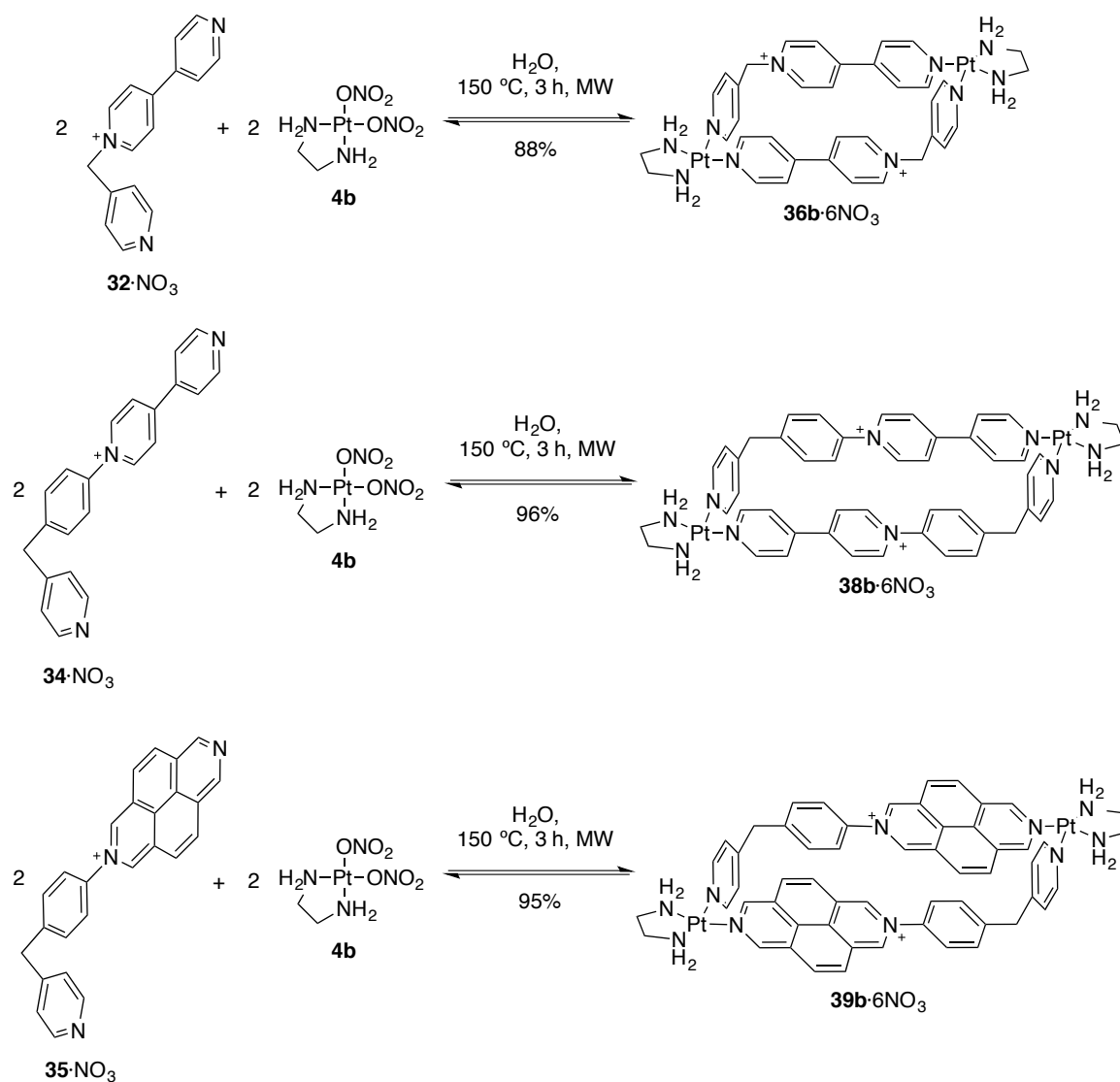
Metalociclo **52a**·6PF₆

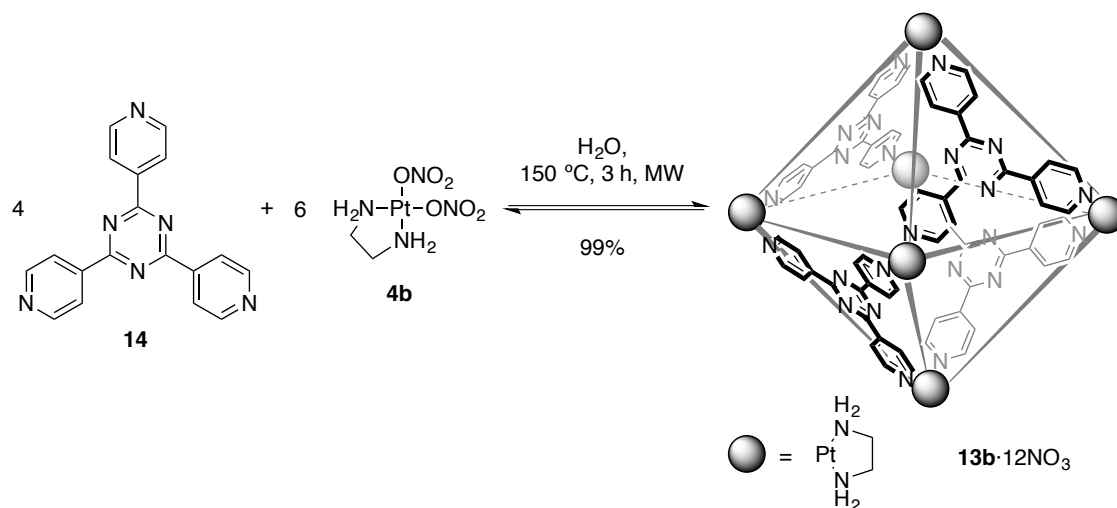
Sobre una disolución de **49**·NO₃ (25.5 mg, 71.1×10^{-3} mmol) y **4a** (20.7 mg, 71.1×10^{-3} mmol) en H₂O (7 mL) se añade exceso de KPF₆ hasta que no se observa la formación de más precipitado. El sólido se filtra y se lava con agua para obtener **52a**·6PF₆ como un sólido blanco (56.2 mg, 88%). *RMN de ¹H* (500 MHz, CD₃NO₂, 25 °C) δ : 9.70 (4H, s), 9.56 (4H, s), 8.56 (8H, m), 8.51 (4H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.45 (4H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.36 (4H, s), 3.16 (8H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, CD₃NO₂, 25 °C) δ : 148.8 (CH), 145.0 (CH), 142.7 (C), 135.3 (CH), 125.9 (CH), 125.5 (C), 124.8 (C), 123.8 (CH), 123.5 (C), 123.2 (CH), 120.6 (C), 59.7 (CH₂), 43.9 (CH₂) ppm.

5.2.3 Autoensamblaje de las supraestructuras de Pt(II)

Procedimiento general para la síntesis de los metalociclos $36b \cdot 6NO_3$, $38b \cdot 6NO_3$ y $39b \cdot 6NO_3$ usando energía asistida por microondas.

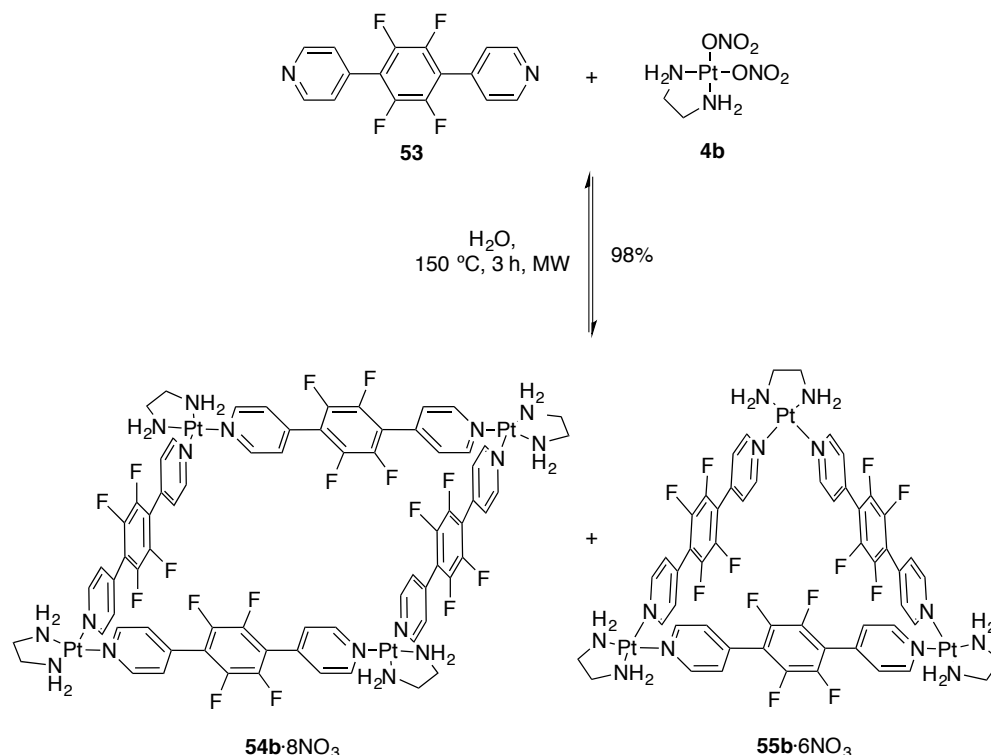
Una disolución acuosa equimolar (entre 5 y 20 mM), del correspondiente ligando ($32 \cdot NO_3$, $34 \cdot NO_3$ ó $35 \cdot NO_3$) y **4b**, se irradia con energía asistida por microondas a 150 °C durante 3-4 horas (*Tabla 2 de la discusión de resultados*). El disolvente se elimina bajo presión reducida obteniéndose los respectivos metalociclos de pureza suficiente. Los espectros de RMN de 1H se compararon con los publicados, confirmándose la identidad de las especies $36b \cdot 6NO_3$,^[11] $38b \cdot 6NO_3$ ^[12] y $39b \cdot 6NO_3$.^[13]



Caja 13b·12NO₃

Sobre una disolución de ligando **14** (3.1 mg, 1.0×10^{-2} mmol) en H₂O (3.0 mL) se añade complejo **4b** (5.7 mg, 1.5×10^{-2} mmol). La mezcla se calienta a 150 °C durante 3 horas con energía asistida por microondas dando lugar al autoensamblaje de la caja **13b·12NO₃** (8.7 mg, 99%) cuyos datos espectroscópicos coincidieron con los publicados.^[26]

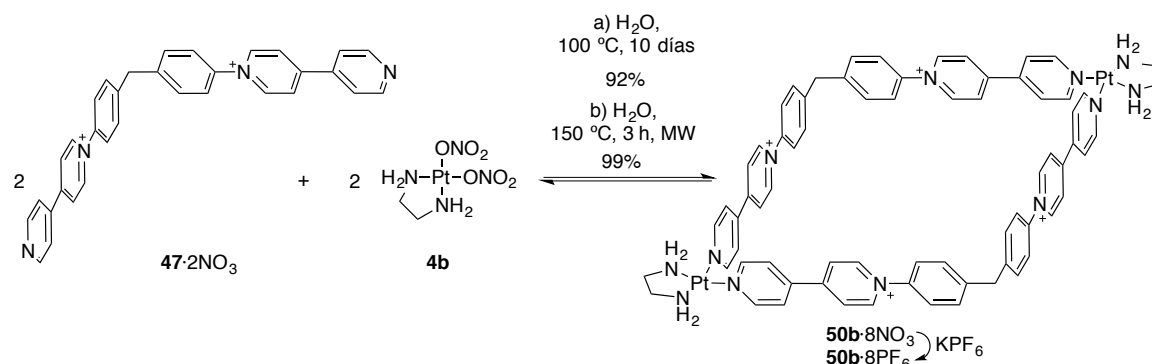
Equilibrio entre el cuadrado **54b**·8NO₃ y el triángulo **55b**·6NO₃



Una disolución del ligando **53** (4.6 mg, 1.5×10^{-2} mmol) y el complejo **4b** (5.7 mg, 1.5×10^{-2} mmol) en H₂O (3.0 mL) se irradia con energía de microondas durante 3 horas a 150 °C obteniéndose una mezcla del cuadrado y el triángulo moleculares **54b**·8NO₃ y **55b**·6NO₃ respectivamente (10 mg, 98%). RMN de ¹H (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 8.95 (d, 4H, *J* = 6.8 Hz), 8.90 (d, 4H, *J* = 6.8 Hz), 7.80 (d, 4H, *J* = 6.5 Hz), 7.73 (d, 4H, *J* = 6.5 Hz), 2.88 (s, 8H) ppm. RMN de ¹⁹F (282 MHz, D₂O, 25 °C) δ: - 143.29 (s), - 143.07 (s) ppm.

Sobre la disolución acuosa anterior se adiciona KPF₆ en exceso hasta que no se observa más precipitación de producto. El sólido se filtra a vacío, se lava con agua y se disuelve en CH₃CN. Tras eliminar el disolvente bajo presión reducida, se obtiene una mezcla del cuadrado y el triángulo moleculares, **54b**·8PF₆ y **55b**·6PF₆ respectivamente. HRMS-ESI (*m/z*): calc. para **54b**·8PF₆ [M-2PF₆]²⁺ 1553.0837, enc. 1553.0776; calc. para **55b**·6PF₆ [M-2PF₆]²⁺ 1128.5716, enc. 1128.5681.

Metalociclo **50b**·8NO₃

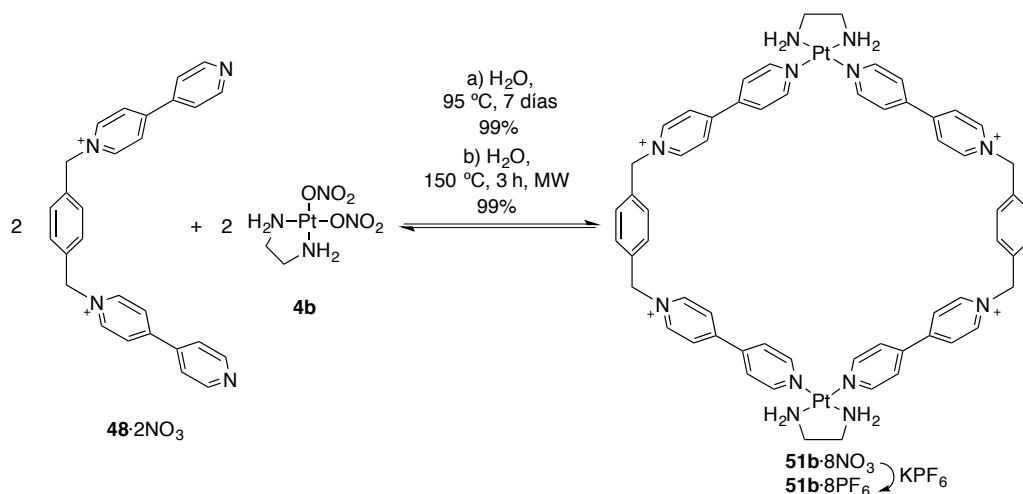


Una disolución de **4b** (45.5 mg, 0.120 mmol) y **47**·2NO₃ (72.3 mg, 0.120 mmol) en H₂O (60 mL) se calienta en un tubo sellado a 100 °C durante 10 días produciéndose el autoensamblaje de **50b**·8NO₃ (109 mg, 92%). Tras la eliminación del disolvente se obtiene **50b**·8NO₃ como un sólido de color marrón.

De manera alternativa, la adición de **4b** (26.5 mg, 6.99×10⁻² mmol) sobre una disolución de **47**·2NO₃ (42.1 mg, 6.99×10⁻² mmol) en H₂O (14.0 mL) y posterior calentamiento durante 3 horas a 150 °C, usando energía asistida por microondas, permite el autoensamblaje del metalociclo **50b**·8NO₃ (68.1 mg, 99%). *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.17 (8H, d, *J* = 7.0 Hz), 9.02 (8H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.46 (8H, d, *J* = 7.0 Hz), 8.04 (8H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.67 (8H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.59 (8H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.29 (4H, s), 2.88 (8H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 152.9 (CH), 151.9 (C), 145.3 (C), 145.0 (C), 144.8 (CH), 140.6 (C), 130.9 (CH), 126.2 (CH), 125.8 (CH), 124.1 (CH), 47.5 (CH₂), 40.0 (CH₂) ppm.

Metalociclo **50b**·8PF₆

A una disolución de **50b**·8NO₃ (71.6 mg, 3.65×10⁻² mmol) en H₂O (40 mL) se le añade KPF₆ en exceso hasta que no se observa más precipitación de producto. El sólido se filtra obteniéndose **50b**·8PF₆ (87.9 mg, 92%) como un sólido marrón. *RMN de ¹H* (500 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ: 9.01 (8H, d, *J* = 7.1 Hz), 8.96 (8H, d, *J* = 6.9 Hz), 8.37 (8H, d, *J* = 7.1 Hz), 7.98 (8H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.67 (8H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.62 (8H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.30 (4H, s), 2.82 (8H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ: 154.6 (CH), 152.8 (C), 146.1 (CH), 146.0 (C), 141.8 (C), 131.9 (CH), 127.4 (CH), 126.8 (CH), 125.6 (CH), 48.7 (CH₂), 41.0 (CH₂) ppm. *HRMS-ESI* (*m/z*): calc. para [M-3PF₆]³⁺ 730.4393, enc. 730.4371; calc. para [M-6PF₆]⁶⁺ 292.7376, enc. 292.7378.

Metalociclo 51b·8NO₃

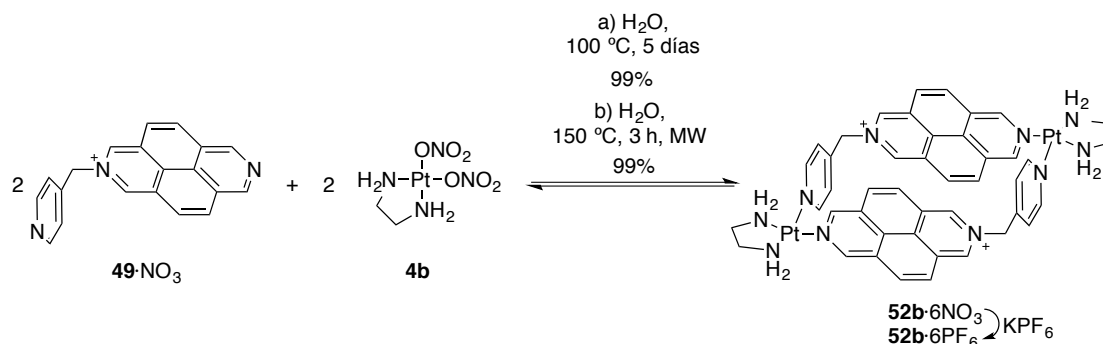
Una disolución formada por complejo de platino **4b** (1.5 mg, 4.0×10^{-3} mmol) y ligando **48**·2NO₃ (2.2 mg, 4.0×10^{-3} mmol) en H₂O (0.8 mL) se calienta en un tubo sellado a 95 °C durante 7 días produciéndose el autoensamblaje del metalociclo **51b**·8NO₃ (3.6 mg, 99%). La eliminación del disolvente permite obtener el metalociclo **51b**·8NO₃ como un sólido de color ocre.

De manera alternativa la adición de **4b** (26.5 mg, 6.99×10^{-2} mmol) sobre una disolución de **48**·2NO₃ (37.8 mg, 6.99×10^{-2} mmol) en H₂O (14.0 mL) y calentamiento con energía asistida por microondas durante 3 horas a 150 °C da lugar al metalociclo **51b**·8NO₃ (63.7 mg, 99%). *RMN de ¹H* (300 MHz, D₂O, 25 °C) δ : 9.01 (16H, 2d_{ap}), 8.37 (8H, d, $J = 6.5$ Hz), 8.01 (8H, d, $J = 6.5$ Hz), 7.56 (8H, s), 5.94 (8H, s), 2.89 (8H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ : 153.0 (CH), 152.0 (C), 145.5 (C), 145.3 (CH), 134.1 (C), 130.1 (CH), 126.5 (CH), 125.7 (CH), 63.8 (CH₂), 47.5 (CH₂) ppm.

Metalociclo 51b·8PF₆

La adición de KPF₆ en exceso sobre una disolución acuosa de metalociclo **51b**·8NO₃ (29.8 mg, 1.62×10^{-2} mmol) produce la precipitación de un producto sólido de color ocre. Tras filtrar a vacío se obtiene el metalociclo **51b**·8PF₆ (35.4 mg, 87%). *RMN de ¹H* (500 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ : 8.93 (8H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.80 (8H, d, $J = 6.9$ Hz), 8.25 (8H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.91 (8H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.52 (8H, s), 5.8 (8H, s), 2.79 (8H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ : 154.6 (CH), 152.7 (C), 146.3 (CH), 146.2 (C), 135.0 (C), 131.3 (CH), 127.7 (CH), 126.6 (CH), 64.6 (CH₂), 48.6 (CH₂) ppm. *MS-ESI* (m/z): 1106.13 [M-2PF₆]²⁺, 689.10 [M-3PF₆]³⁺, 480.58 [M-4PF₆]⁴⁺, 355.48 [M-5PF₆]⁵⁺, 272.07 [M-6PF₆]⁶⁺, 212.49 [M-7PF₆]⁷⁺. *HRMS-ESI* (m/z): calc. para [M-2PF₆]²⁺ 1106.1256, enc. 1106.1315; calc. para [M-7PF₆]⁷⁺ 212.4897, enc. 212.4948.

Metalociclo **52b**·6NO₃



Una disolución equimolar de complejo de platino **4b** (2.2 mg, 5.8×10^{-3} mmol) y ligando **49**·NO₃ (2.1 mg, 5.8×10^{-3} mmol) en H₂O (1.2 mL) se calienta en un tubo sellado durante 5 días a 100 °C produciéndose el autoensamblaje del metalociclo **52b**·6NO₃. Después de eliminar el disolvente bajo presión reducida se obtiene el metalociclo **52b**·6NO₃ como un producto sólido de color marrón claro (4.2 mg, 99%).

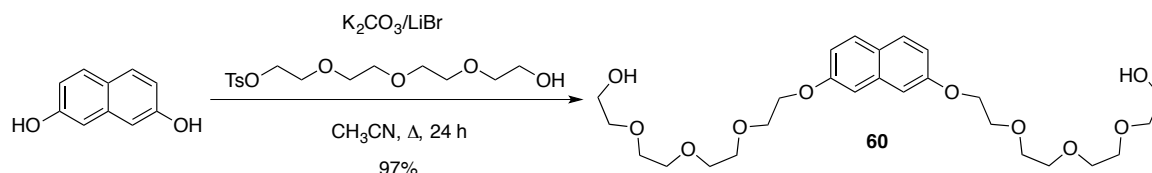
La adición de **4b** (17.9 mg, 4.72×10^{-2} mmol) a una disolución de ligando **49**·NO₃ (16.9 mg, 4.72×10^{-2} mmol) en H₂O (9.4 mL) y calentamiento a 150 °C durante 3 horas con energía asistida por microondas permite obtener el metalociclo **52b**·6NO₃ (34.5 mg, 99%). *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ : 9.83 (4H, s), 9.78 (4H, s), 9.02 (4H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.34 (4H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.28 (4H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.91 (4H, d, $J = 6.7$ Hz), 6.23 (4H, s), 2.86 (8H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ : 152.9 (CH), 149.0 (CH), 145.4 (C), 138.8 (CH), 129.7 (CH), 129.3 (C), 128.5 (C), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (C), 124.3 (C), 63.9 (CH₂), 47.5 (CH₂) ppm.

Metalociclo **52b**·6PF₆

La adición de exceso de KPF₆ sobre una disolución acuosa de metalociclo **52b**·6NO₃ (34.5 mg, 2.34×10^{-2} mmol) produce la precipitación de un sólido. Tras filtrar a vacío y lavar con H₂O se obtiene el metalociclo **52b**·6PF₆ (31.3 mg, 68%). *RMN de ¹H* (500 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ : 9.67 (4H, s), 9.54 (4H, s), 8.60 (4H, d, $J = 6.9$ Hz), 8.52 (4H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.45 (4H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.53 (4H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.16 (4H, s), 2.87 (8H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ : 154.1 (CH), 150.6 (CH), 147.2 (C), 140.6 (CH), 131.1 (CH), 130.4 (C), 129.6 (C), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (C), 125.6 (C), 64.6 (CH₂), 48.8 (CH₂) ppm. *MS-ESI* (m/z): 841.08 [M–2PF₆]²⁺, 512.40 [M–3PF₆]³⁺, 348.06 [M–4PF₆]⁴⁺. *HRMS-ESI* (m/z): calc. para [M–5PF₆]⁵⁺ 249.4531, enc. 249.4559.

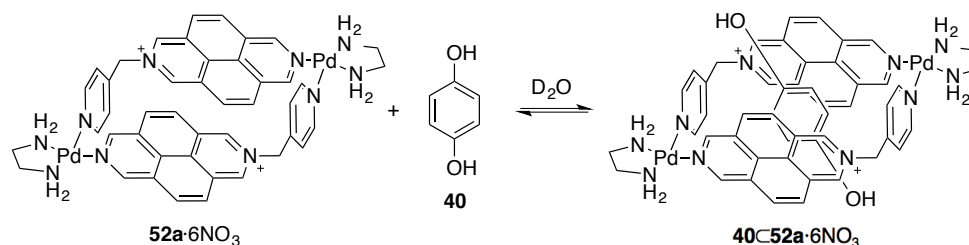
5.2.4 Autoensamblaje de los complejos de inclusión

Síntesis del sustrato **60**



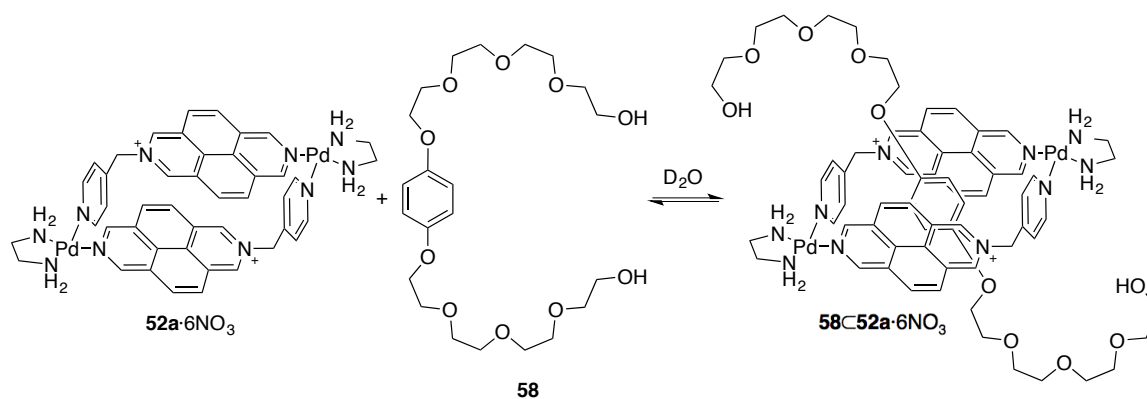
Una disolución de tetraetilenglicol monotosilato (3.33 g, 9.58 mmol), K_2CO_3 (2.65 g, 19.2 mmol) y LiBr (200 mg, 2.30 mmol) en CH_3CN seco (38.0 mL) se desgasifica. Sobre esta disolución se adiciona 2,7-dihidroxinaftaleno (764 mg, 4.77 mmol) y la mezcla se calienta a ebullición durante 24 horas bajo atmósfera de argón. Se deja que la mezcla alcance temperatura ambiente y se filtra a vacío, obteniéndose un sólido de color grisáceo y un filtrado marrón. El sólido se disuelve en H_2O Milli-Q (50 mL) y el producto se extrae con CH_2Cl_2 (2×50 mL). La fase orgánica se combina con el filtrado obtenido previamente y se concentran a sequedad, obteniéndose un aceite marrón, el cual se disuelve en CH_2Cl_2 (25 mL) y se lava con una mezcla de salmuera/ NaOH (10%) en una proporción 3:1 (3×12 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , y tras filtrar a través de algodón, esta se concentra a sequedad bajo presión reducida, obteniéndose **60** (2.36 g, 97%) como un aceite de color marrón verdoso. *RMN de ^1H* (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 7.62 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.99 (2H, dd, $J = 8.8$ y 2.5 Hz), 4.23 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.90 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.75-3.74 (4H, m), 3.71-3.68 (8H, m), 3.65 (8H, m), 3.59-3.57 (4H, m) ppm. *RMN de ^{13}C* (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ : 157.3 (C), 135.7 (C), 129.1 (CH), 124.4 (C), 116.4 (CH), 106.3 (CH), 72.5 (CH_2), 70.8 (CH_2), 70.6 (2CH_2), 70.3 (CH_2), 69.7 (CH_2), 67.4 (CH_2), 61.7 (CH_2) ppm. *HRMS-ESI* (m/z): calc. para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 535.2519, enc. 535.2532; calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 513.2694, enc. 513.2693.

Complejo de inclusión **40**⊂**52a**·6NO₃

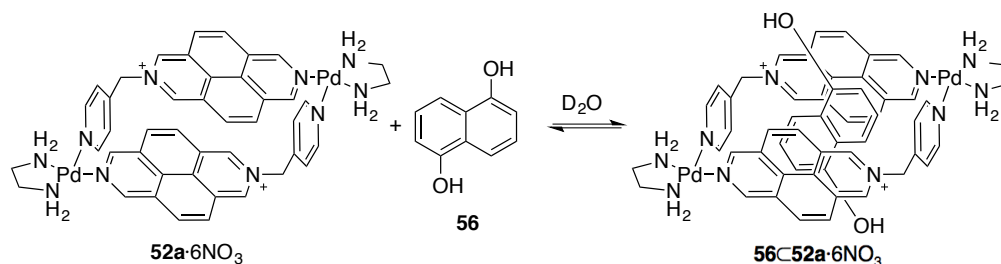


Sobre una disolución de **52a**·6NO₃ (13.0 mg, 1.0×10^{-2} mmol) en D₂O (2.0 mL) se añade hidroquinona (**40**) (11.0 mg, 0.10 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora obteniéndose **40**⊂**52a**·6NO₃. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.88 (4H, s), 9.70 (4H, s), 9.16 (4H, d, *J* = 6.7 Hz), 8.32 (4H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.18 (4H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.06 (4H, d, *J* = 6.7 Hz), 6.54 (exceso de hidroquinona, s_a), 6.18 (4H, s), 2.98 (8H, m) ppm. *RMN de ¹³C (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 152.4 (CH), 148.5 (C), 147.9 (CH), 145.8 (C), 138.2 (CH), 129.7 (CH), 129.0 (C), 127.8 (C), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 126.2 (C), 124.1 (C), 116.0 (CH), 63.9 (CH₂), 46.9 (CH₂) ppm.*

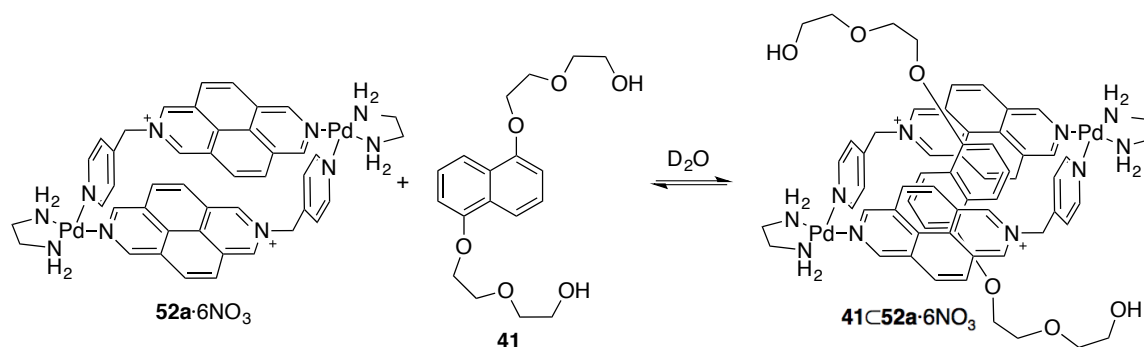
Complejo de inclusión **58**⊂**52a**·6NO₃



Sobre una disolución de **52a**·6NO₃ (13.0 mg, 1.0×10^{-2} mmol) en D₂O (2.0 mL) se añade sustrato **58** (4.6 mg, 1.0×10^{-2} mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora obteniéndose **58**⊂**52a**·6NO₃. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.97 (4H, s), 9.80 (4H, s), 9.25 (4H, d, *J* = 5.9 Hz), 8.40 (4H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.31 (4H, d, *J* = 9.1 Hz), 8.17 (4H, d, *J* = 6.1 Hz), 4.22-4.12 (8H, m), 3.99 (4H, m), 3.79-3.61 (12H, m), 3.46-3.44 (8H, m), 3.00-2.98 (8H, m), 2.37 (4H, s) ppm. *RMN de ¹³C (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 152.6 (CH), 148.0 (CH), 147.0 (C), 145.9 (C), 138.7 (CH), 129.9 (CH), 128.9 (C), 128.8 (C), 127.7 (2CH), 126.2 (C), 124.1 (C), 109.5 (CH), 71.7 (CH₂), 71.5 (CH₂), 70.3 (2CH₂), 70.0 (CH₂), 69.4 (CH₂), 65.9 (CH₂), 60.3 (CH₂), 60.0 (CH₂), 46.9 (2CH₂) ppm.*

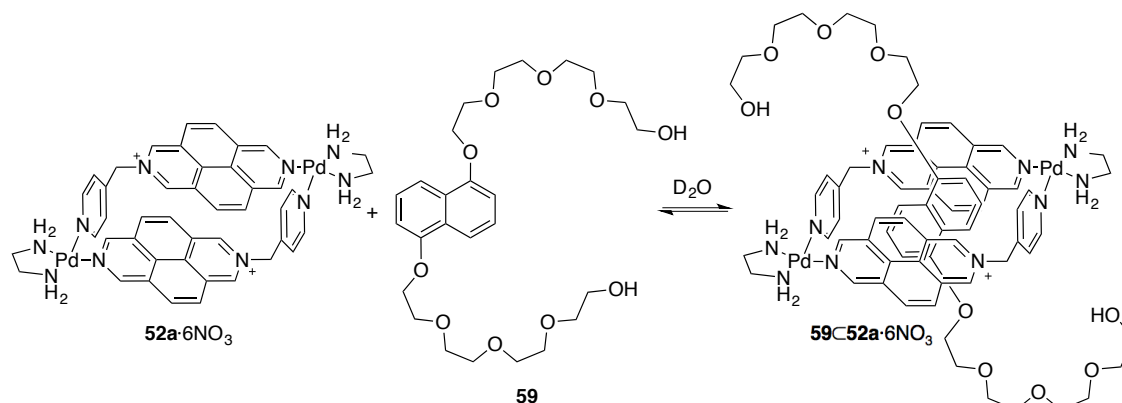
Complejo de inclusión **56**⊂**52a**·6NO₃

Sobre una disolución de **52a**·6NO₃ (13.0 mg, 1.0×10^{-2} mmol) en D₂O (2.0 mL) se añade 1,5-dihidroxinaftaleno (**56**) (1.6 mg, 1.0×10^{-2} mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora obteniéndose **56**⊂**52a**·6NO₃. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.82 (2H, s), 9.77 (2H, s), 9.68 (2H, s), 9.64 (2H, s), 9.38 (4H, 2d_{ap}), 8.27 (4H, 2d_{ap}), 8.04 (2H, d, *J* = 9.4 Hz), 7.91 (4H, 2d_{ap}), 7.79 (2H, d, *J* = 9.8 Hz), 6.21 (4H, s_a), 5.25 (2H, d, *J* = 7.7 Hz), 5.19 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 3.01-2.94 (8H, m), 2.78 (2H, d, *J* = 8.2 Hz) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 152.1 (2CH), 148.8 (C), 147.5 (2CH), 145.7 (C), 137.9 (CH), 137.5 (CH), 129.9 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (C), 128.5 (C), 127.6 (C), 127.4 (3CH), 127.2 (C), 126.2 (CH), 125.0 (C), 123.4 (CH), 122.7 (C), 120.6 (C), 108.3 (CH), 106.5 (CH), 63.9 (CH₂), 46.9 (CH₂), 46.8 (CH₂) ppm.

Complejo de inclusión **41**⊂**52a**·6NO₃

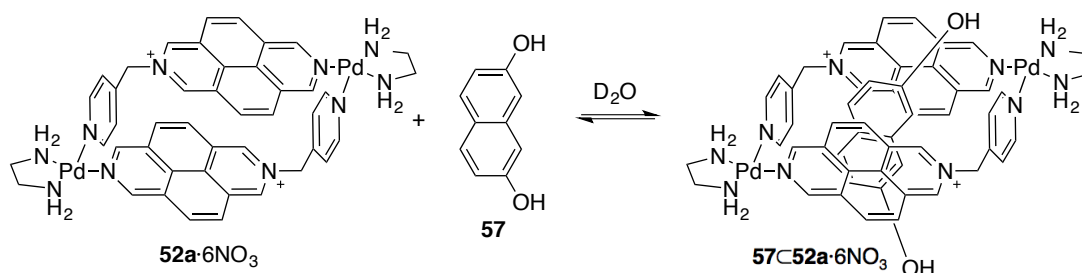
A una disolución de **52a**·6NO₃ (13.0 mg, 1.0×10^{-2} mmol) en D₂O (2.0 mL) se le adiciona sustrato **41** (3.4 mg, 1.0×10^{-2} mmol). Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora se obtiene **41**⊂**52a**·6NO₃. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.93 (2H, s), 9.88 (2H, s), 9.75 (2H, s), 9.52 (2H, s), 9.50 (4H, 2d_{ap}), 8.39 (4H, 2d_{ap}), 8.18-8.06 (6H, 3d_{ap}), 7.76 (2H, d, *J* = 9.4 Hz), 6.24 (2H, s), 6.18 (2H, s), 5.67 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 5.09 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 4.33-4.23 (12H, m), 4.01 (4H, m), 3.03-2.95 (8H, m), 1.98 (2H, d, *J* = 8.2 Hz) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 153.6 (CH), 152.9 (CH), 149.6 (C), 148.1 (CH), 147.6 (CH), 145.8 (C), 138.2 (2CH), 130.5 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (C), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (C), 127.2 (2C), 126.9 (CH), 125.0 (C), 123.9 (CH), 122.6 (C), 120.6 (C), 105.4 (CH), 104.6 (CH), 72.9 (CH₂), 69.7 (CH₂), 67.5 (CH₂), 63.6 (CH₂), 61.5 (CH₂), 47.0 (CH₂), 46.9 (CH₂) ppm.

Complejo de inclusión $59\subset 52a\cdot 6NO_3$



Una disolución de $52a\cdot 6NO_3$ (13.0 mg, 1.0×10^{-2} mmol) y **59** (5.1 mg, 1.0×10^{-2} mmol) en D_2O (2.0 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1 hora obteniéndose $59\subset 52a\cdot 6NO_3$. *RMN de 1H* (500 MHz, D_2O , 25 °C) δ : 9.78 (2H, s), 9.73 (2H, s), 9.67 (2H, s), 9.43-9.39 (6H, m), 8.28 (4H, 2d_{ap}), 8.09 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.14 (4H, s), 5.57 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 5.01 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.31-4.08 (12H, m), 3.97-3.80 (8H, m), 3.66-3.64 (4H, m), 3.31-3.27 (8H, m), 2.94-2.84 (8H, m), 1.86 (2H, d, $J = 8.0$ Hz) ppm. *RMN de ^{13}C* (125 MHz, D_2O , 25 °C) δ : 153.6 (CH), 152.7 (CH), 149.4 (C), 148.1 (CH), 147.4 (CH), 145.8 (C), 138.4 (CH), 138.1 (CH), 130.4 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (2CH y C), 127.9 (CH), 127.5 (C), 127.1 (2C), 127.0 (CH), 124.9 (C), 123.8 (CH), 122.5 (C), 120.5 (C), 105.4 (CH), 104.6 (CH), 71.4 (CH₂); 70.6 (CH₂); 70.3 (CH₂); 70.0 (CH₂); 69.6 (CH₂), 69.2 (CH₂), 67.3 (CH₂), 64.0 (CH₂), 59.8 (CH₂), 46.9 (CH₂), 46.8 (CH₂) ppm.

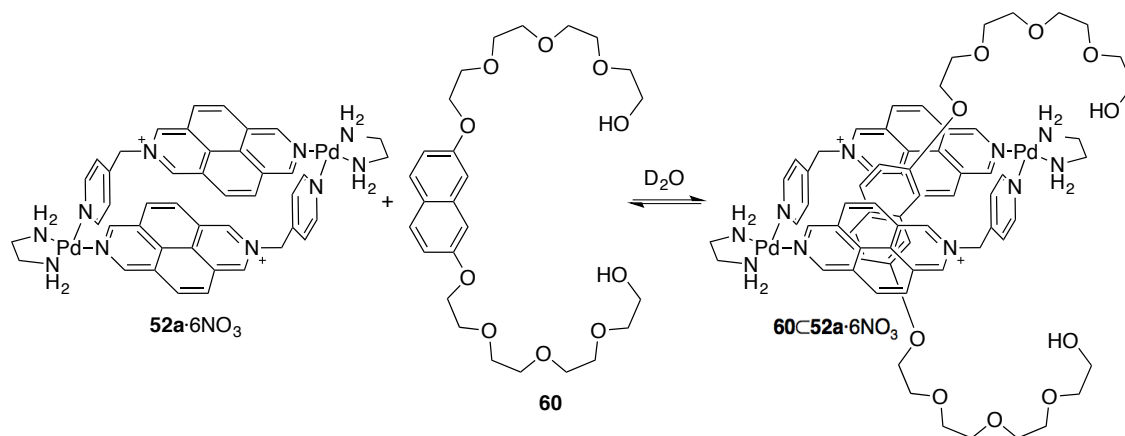
Complejo de inclusión $57\subset 52a\cdot 6NO_3$



Sobre una disolución de $52a\cdot 6NO_3$ (13.0 mg, 1.0×10^{-2} mmol) en D_2O (2.0 mL) se añade 2,7-dihidroxinaftaleno (**57**) (11.2 mg, 7.0×10^{-2} mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora obteniéndose $57\subset 52a\cdot 6NO_3$. *RMN de 1H* (500 MHz, D_2O , 25 °C) δ : 9.77 (4H, s), 9.42 (4H, s), 9.34 (4H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.19 (4H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.92 (4H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.68 (4H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.52 (14H, s_a), 6.78 (28H, m_a), 3.02 (8H, m) ppm. *RMN de ^{13}C* (125 MHz, D_2O , 25 °C) δ : 153.8 (C), 153.0 (CH), 147.4 (CH), 146.5 (C), 137.2 (CH), 135.4 (C), 129.5 (CH), 129.0

(CH), 128.4 (C), 127.5 (CH), 127.4 (C), 126.4 (CH), 124.2 (C), 123.3 (C), 122.5 (C), 115.1 (CH), 107.5 (CH), 47.0 (CH₂), 46.9 (CH₂) ppm.

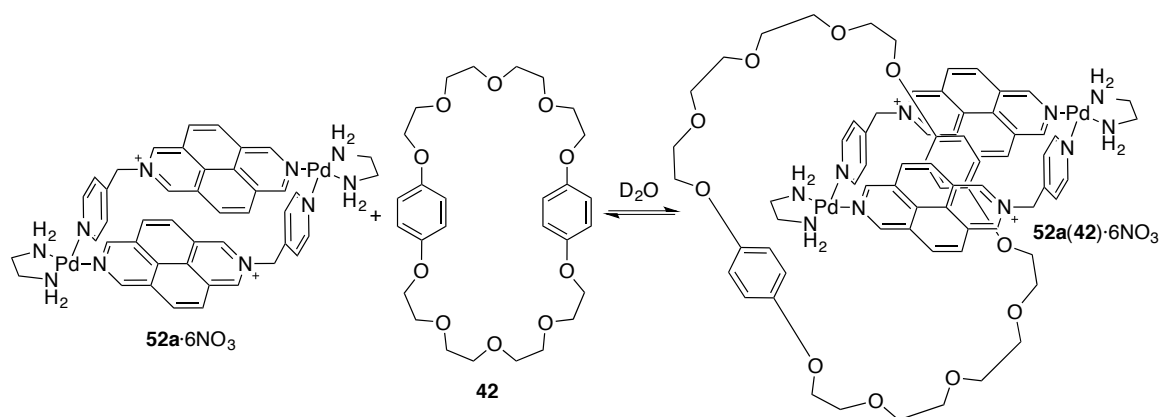
Complejo de inclusión **60**⊂**52a**·6NO₃



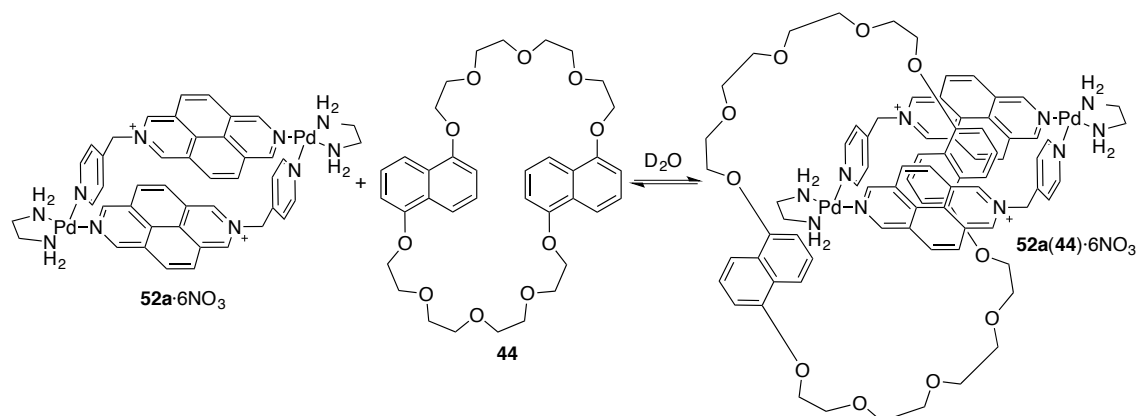
Sobre una disolución de **52a**·6NO₃ (13.0 mg, 1.0×10^{-2} mmol) en D₂O (2.0 mL) se adiciona **60** (5.1 mg, 1.0×10^{-2} mmol). Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora se obtiene **60**⊂**52a**·6NO₃. RMN de ¹H (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.96 (2H, s), 9.92 (2H, s), 9.76 (2H, s), 9.74 (2H, s), 9.47 (4H, 2d_{ap}), 8.35 (4H, 2d_{ap}), 8.12-8.10 (4H, 2d_{ap}), 7.95 (4H, 2d_{ap}), 5.48 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.22-4.05 (12H, m), 3.95-3.93 (4H, m), 3.83-3.81 (8H, m), 3.63-3.60 (8H, m), 3.52 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 3.03-2.97 (8H, m), 2.76 (2H, s) ppm. RMN de ¹³C (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 154.5 (C), 153.2 (CH), 153.1 (CH), 147.8 (2CH), 147.1 (C), 146.7 (C), 138.1 (2CH), 131.1 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (C), 128.9 (C), 128.8 (C), 128.6 (C), 128.0 (CH), 127.7 (C), 127.6 (2CH), 126.8 (CH), 125.8 (CH), 125.2 (C), 123.1 (2C), 119.7 (C), 112.5 (CH), 103.9 (CH), 71.7 (CH₂), 70.3 (CH₂), 70.0 (CH₂), 69.9 (CH₂), 69.5 (CH₂), 69.3 (CH₂), 67.0 (CH₂), 60.2 (CH₂), 47.0 (CH₂) ppm.

5.2.5 Autoensamblaje de [2]catenanos

Catenano **52a(42)**·6NO₃



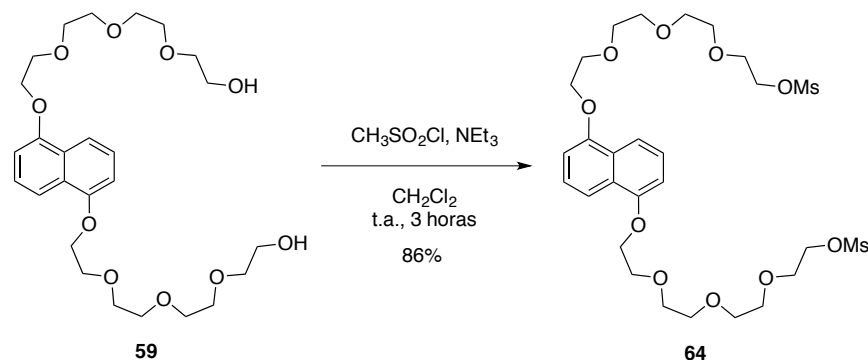
Sobre una disolución de **52a**·6NO₃ (3.9 mg, 3.0×10^{-3} mmol) en D₂O (0.6 mL) se añade ciclofano **42** (1.6 mg, 3.0×10^{-3} mmol). La mezcla se somete a agitación con ultrasonidos durante 24 horas produciéndose el autoensamblaje del [2]catenano **52a(42)**·6NO₃. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ : 9.96 (2H, s), 9.86 (2H, s), 9.83 (2H, s), 9.67 (2H, s), 9.22 (4H, 2d_{ap}), 8.38-8.32 (4H, 2d_{ap}), 8.26-8.18 (6H, m), 8.12 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 6.23 (4H, m), 5.41 (4H, s), 4.34-4.28 (4H, m), 4.21-4.16 (8H, m), 4.02-3.95 (8H, m), 3.73-3.69 (4H, m), 3.33 (4H, m), 3.08 (4H, m), 3.05-2.99 (8H, m), 2.30 (2H, s), 2.24 (2H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ : 152.8 (CH), 152.4 (CH), 150.0 (C), 148.1 (CH), 148.0 (CH), 146.8 (C), 146.0 (C), 138.5 (CH), 138.3 (CH), 130.2 (CH), 129.9 (CH), 129.0 (C), 128.3 (C), 127.8 (CH), 127.7 (C), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (C), 126.1 (C), 125.5 (C), 124.0 (C), 123.3 (C), 112.9 (CH), 109.5 (CH), 109.3 (CH), 70.2 (2CH₂), 69.8 (CH₂), 69.5 (CH₂), 69.3 (CH₂), 68.9 (CH₂), 67.0 (CH₂), 65.7 (CH₂), 63.6 (2CH₂), 47.2 (CH₂), 47.1 (CH₂), 46.9 (CH₂), 46.8 (CH₂) ppm.

Catenano 52a(44)·6NO₃

Sobre una disolución de **52a**·6NO₃ (3.9 mg, 3.0×10⁻³ mmol) en D₂O (0.6 mL) se añade ciclofano **44** (1.9 mg, 3.0×10⁻³ mmol). La mezcla se somete a agitación con ultrasonidos durante 48 horas produciéndose el autoensamblaje del [2]catenano **52a(44)**·6NO₃. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.85 (1H, s), 9.77 (1H, s), 9.68 (1H, s), 9.57 (1H, s), 9.48-9.43 (8H, m), 8.36 (1H, d, *J* = 5.3 Hz), 8.32 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 8.29 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 8.24 (1H, d_a), 8.01-7.92 (4H, m), 7.82 (2H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.72 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.16 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 6.56 (algún núcleo de naftaleno fuera de la cavidad, s_a), 6.22-6.15 (4H, m), 5.51 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.43 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 4.97 (1H, t, *J* = 8.5 Hz), 4.85 (1H, t_{ap}, confirmado mediante RMN en 2D), 4.64 (2H, m), 4.44-4.19 (10H, m), 4.15-3.77 (20H, m), 3.10-2.92 (8H, m), 1.82 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 1.71 (1H, d_a) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 153.6 (3CH), 153.5 (C), 153.0 (C), 152.6 (CH), 149.5 (C), 149.2 (C), 148.3 (CH), 147.3 (CH), 147.2 (CH), 145.9 (C), 145.6 (C), 138.3 (2CH), 137.5 (2CH), 137.3 (C), 137.1(CH), 130.7 (CH), 130.1 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH y C), 128.3 (CH), 128.2 (2CH), 128.0 (CH), 127.7 (2CH), 127.5 (C), 127.2 (C), 127.1 (C), 126.9 (CH), 126.6 (C), 126.5 (C), 126.4 (CH), 124.9 (C), 124.8 (C), 123.9 (CH), 123.6 (C), 123.5 (CH y C), 123.2 (C), 122.5 (C), 121.3 (C), 120.3 (2C), 112.1 (CH), 105.4 (CH), 105.3 (CH), 104.8 (C), 104.4 (CH), 104.3 (CH), 70.3 (CH₂), 69.8 (2CH₂), 69.4 (CH₂), 67.6 (CH₂), 67.5 (CH₂), 67.4 (CH₂), 67.1 (CH₂), 64.0 (CH₂), 63.9 (CH₂), 47.3 (CH₂), 47.2 (CH₂), 47.0 (CH₂), 46.9 (CH₂) ppm.

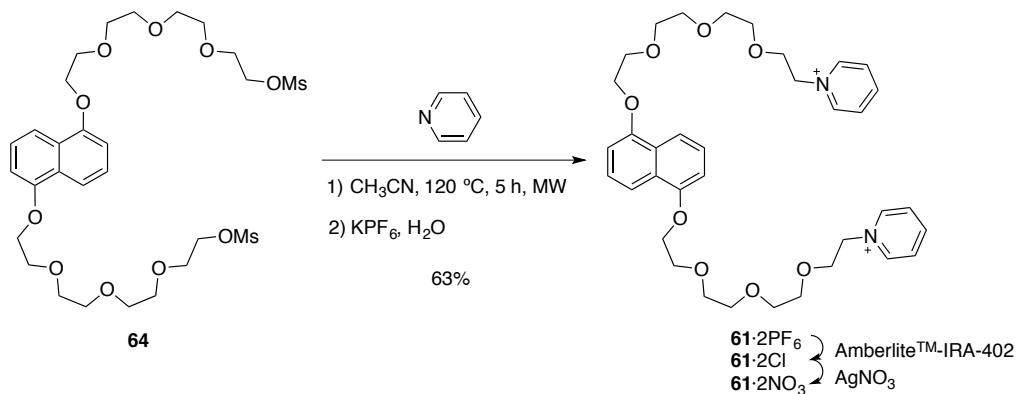
5.2.6 Síntesis de los sustratos lineales

Sustrato **64**



Sobre una disolución de **59** (7.73 g, 15.1 mmol) en CH_2Cl_2 (65 mL) se añade trietilamina (4.5 mL, 32.1 mmol) y la mezcla se enfría en un baño de hielo. A continuación se adiciona el cloruro de metanosulfonylo (2.3 mL, 30.1 mmol) y se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente mientras se mantiene con agitación bajo atmósfera inerte durante 3 horas. La mezcla se echa sobre una disolución acuosa 2 M de HCl (265 mL) y se extrae con CH_2Cl_2 (2 × 420 mL). La fase orgánica se lava con H_2O Milli-Q (4 × 210 mL) y se seca sobre MgSO_4 . La mezcla se purifica mediante cromatografía flash en columna (SiO_2 , acetato de etilo/hexano (10:1)). Las fracciones con producto se combinan y se eliminan los disolventes bajo presión reducida, obteniéndose el producto **64** (8.72 g, 86%) como un sólido amarillo. *RMN de ^1H* (500 MHz, CD_3CN , 25 °C) δ : 7.80 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.40 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 4.28-4.26 (8H, m), 3.92 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.70 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.67 (4H, t, $J = 4.4$ Hz), 3.60 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.58 (8H, m), 3.02 (6H, s) ppm. *RMN de ^{13}C* (125 MHz, CD_3CN , 25 °C) δ : 155.6 (C), 127.8 (C), 126.8 (CH), 115.4 (CH), 107.2 (CH), 71.8 (CH_2), 71.6 (CH_2), 71.5 (CH_2), 71.4 (CH_2), 71.3 (CH_2), 70.7 (CH_2), 69.9 (CH_2), 69.3 (CH_2), 38.0 (CH_3) ppm. *HRMS-ESI* (m/z): calc. para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 691.2070, enc. 691.2092.

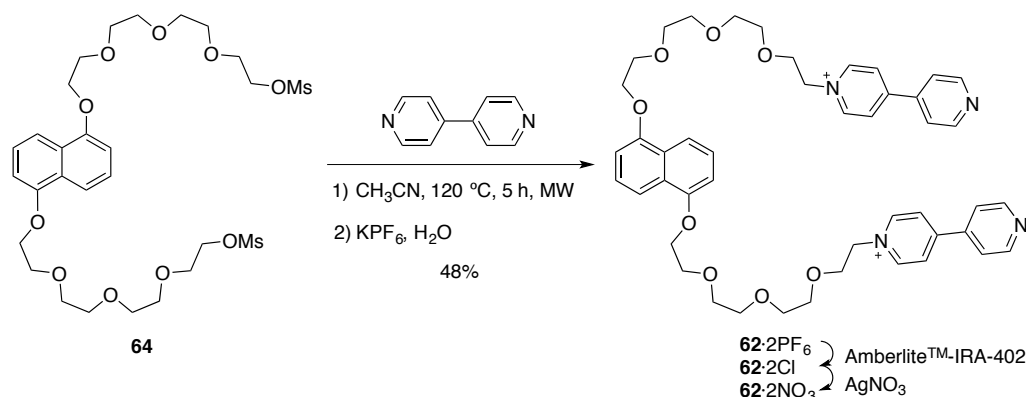
Sustrato **61**·2PF₆



Sobre una disolución del derivado mesilado **64** (0.216 g, 0.323 mmol) en CH₃CN (11 mL), se añade piridina (0.313 mL, 3.88 mmol). La mezcla se calienta durante 5 horas a 120 °C con energía de microondas. Tras concentrar la mezcla de reacción a sequedad, se adiciona tolueno, el cual forma una mezcla azeotrópica con la piridina en exceso, y se eliminan concentrando a sequedad mediante presión reducida. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía flash en columna (SiO₂, NaCl(0.57 M)/metanol/acetonitrilo (1:1:4)). Las fracciones que contienen producto se combinan y los disolventes se eliminan a vacío, obteniéndose el producto como sal de cloruro. El residuo se disuelve en etanol y se filtra a vacío para eliminar el exceso de NaCl. Tras concentrar a sequedad el filtrado, el residuo se disuelve en la mínima cantidad de H₂O Milli-Q y a continuación se añade exceso de una disolución saturada de KPF₆ hasta que no se observa más precipitación de producto. El sólido se filtra y se lava con agua para dar **61**·2PF₆ (0.188 g, 63%) como un aceite amarillo. *RMN de ¹H* (500 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ: 8.60 (4H, d, *J* = 5.4 Hz); 8.30 (2H, t, *J* = 7.8 Hz); 7.87 (4H, t, *J* = 7.1 Hz); 7.71 (2H, d, *J* = 8.6 Hz); 7.35 (2H, t, *J* = 8.0 Hz); 6.89 (2H, d, *J* = 7.7 Hz); 4.55 (4H, t, *J* = 4.8 Hz); 4.25 (4H, t, *J* = 4.5 Hz); 3.93 (4H, t, *J* = 4.5 Hz); 3.86 (4H, t, *J* = 4.8 Hz); 3.71-3.69 (4H, m); 3.59-3.56 (8H, m); 3.52-3.50 (4H, m) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ: 155.05 (C); 146.51 (CH); 145.80 (CH); 128.62 (CH); 127.19 (C); 126.36 (CH); 114.81 (CH); 106.73 (CH); 71.36 (CH₂); 71.18 (CH₂); 71.03 (CH₂); 70.83 (CH₂); 70.26 (CH₂); 69.53 (CH₂); 68.85 (CH₂); 62.12 (CH₂) ppm. *HRMS-ESI* (*m/z*): calc. para el fragmento [M-2PF₆]²⁺ 318.1718, enc. 318.1740.

Sustrato **61**·2NO₃

Sobre una suspensión de **61**·2PF₆ (162 mg, 0.175 mmol) en H₂O Milli-Q (25 mL) se adiciona AmberliteTM-IRA-402 (2.40 g) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La resina se elimina mediante filtración a vacío a través de Celite[®] y el filtrado se concentra a sequedad para dar **61**·2Cl (113 mg, 0.160 mmol). A una disolución de **61**·2Cl (113 mg, 0.160 mmol) en H₂O Milli-Q (36 mL) se le añade AgNO₃ (54.0 mg, 0.318 mmol) y la mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente protegiendo el medio de reacción de la luz. Tras filtrar sobre Celite[®], el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida obteniéndose **61**·2NO₃ (121 mg, 91%) como un aceite amarillo. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 8.44 (4H, d, *J* = 5.5 Hz); 8.09 (2H, t, *J* = 7.8 Hz); 7.64 (6H, m); 7.34 (2H, t, *J* = 8.1 Hz); 6.89 (2H, d, *J* = 7.7 Hz); 4.45 (4H, t, *J* = 4.7 Hz); 4.27-4.26 (4H, m); 3.97-3.96 (4H, m); 3.80 (4H, t, 4.8 Hz); 3.76-3.74 (4H, m); 3.63-3.62 (4H, m); 3.56 (8H, m) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 153.42 (C); 145.08 (CH); 143.98 (CH); 127.29 (CH); 125.80 (CH); 125.76 (C); 114.10 (CH); 106.45 (CH); 69.88 (CH₂); 69.74 (CH₂); 69.57 (CH₂); 69.42 (CH₂); 69.04 (CH₂); 68.52 (CH₂); 67.47 (CH₂); 60.70 (CH₂) ppm.

Sustrato **62**·2PF₆

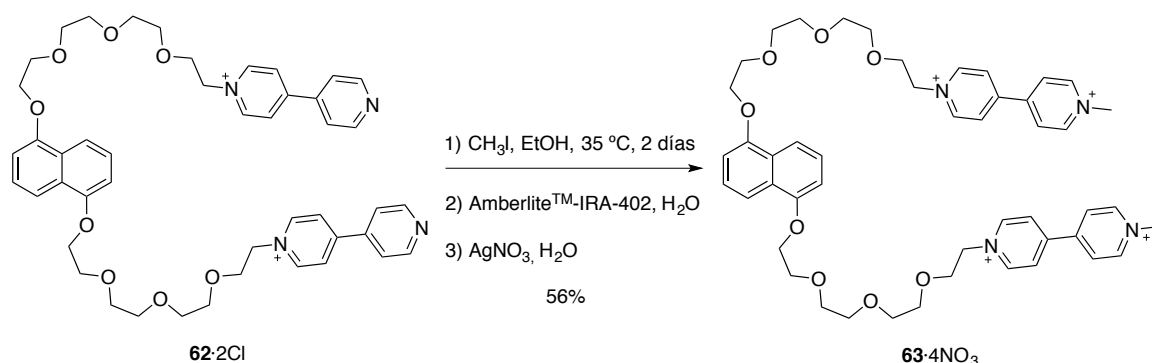
Una disolución del derivado mesilado **64** (245 mg, 0.366 mmol) y 4,4'-bipiridina (687 mg, 4.40 mmol) en CH₃CN (13 mL) se calienta durante 5 horas a 120 °C con energía asistida por microondas. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía flash en columna (SiO₂, NaCl(0.57 M)/metanol/acetonitrilo (1:1:4)). Las fracciones que contienen producto se combinan y los disolventes se eliminan a vacío, obteniéndose **62**·2Cl. El residuo se disuelve en EtOH y se filtra a vacío para eliminar el exceso de NaCl. Tras concentrar a sequedad el filtrado, este se disuelve en H₂O Milli-Q y se adiciona exceso de KPF₆ hasta que no se observa más precipitación de producto. La mezcla se filtra y el sólido se lava con agua para obtener **62**·2PF₆ (189 mg, 48%) como un aceite amarillo. *RMN de ¹H* (500 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ: 8.72 (4H, d, *J* = 6.1 Hz), 8.66 (4H, d, *J* = 7.0 Hz), 8.04 (4H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.56 (4H, d, *J* = 6.2 Hz), 7.52 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.16 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.73 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.6 (4H, t, *J* = 4.8 Hz), 4.18-4.16 (4H, m), 3.93-3.89 (8H, m), 3.75-3.73 (4H, m), 3.65-3.62 (8H, m), 3.56-3.54 (4H, m) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, CD₃CN, 25 °C) δ: 154.9 (C), 154.5 (C), 151.9 (CH), 146.2 (CH), 141.7 (C), 127.0 (C), 126.3 (CH), 126.0 (CH), 122.5 (CH), 114.8 (CH), 106.6 (CH), 71.5 (CH₂), 71.4 (CH₂), 71.1 (CH₂), 70.9 (CH₂), 70.3 (CH₂), 69.8 (CH₂), 68.9 (CH₂), 61.9 (CH₂) ppm. *HRMS-ESI* (*m/z*): calc. para [M-2PF₆]²⁺ 395.1965, enc. 395.2047.

Sustrato **62**·2NO₃

Una suspensión de **62**·2PF₆ (120 mg, 0.111 mmol) y Amberlite™-IRA-402 (1.80 g) en H₂O Milli-Q (18 mL) se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La resina se elimina mediante filtración a través de Celite® y el filtrado se concentra a sequedad para dar **62**·2Cl (78.7 mg, 0.091 mmol). Sobre una disolución de **62**·2Cl (78.7 mg, 0.091 mmol) en H₂O Milli-Q (25 mL) se añade AgNO₃ (31.1 mg, 0.183 mmol) y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente protegiendo el medio de reacción de la luz. La mezcla se filtra a través de Celite® y el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida obteniéndose **62**·2NO₃ (78.3 mg, 77%) como un aceite de color amarillo. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 8.56 (4H, d, *J* = 6.7 Hz), 8.49 (4H, d, *J* = 6.2 Hz), 7.76 (4H, d, *J* = 6.7 Hz), 7.35 (4H, d, *J* = 6.3 Hz), 7.08 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.91 (2H, t, *J* = 8.0

Hz), 6.6 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 4.64 (4H, t, $J = 4.7$ Hz), 4.13-4.11 (4H, m), 3.98-3.96 (8H, m), 3.86-3.84 (4H, m), 3.77-3.72 (12H, m) ppm. *RMN de ^{13}C* (125 MHz, D_2O , 25 °C) δ : 153.1 (C), 152.1 (C), 149.6 (CH), 144.4 (CH), 140.7 (C), 125.6 (CH), 125.3 (C), 124.4 (CH), 121.7 (CH), 113.8 (CH), 105.8 (CH), 70.4 (CH_2), 70.3 (CH_2), 69.8 (CH_2), 69.7 (CH_2), 69.2 (CH_2), 68.9 (CH_2), 67.4 (CH_2), 60.7 (CH_2) ppm.

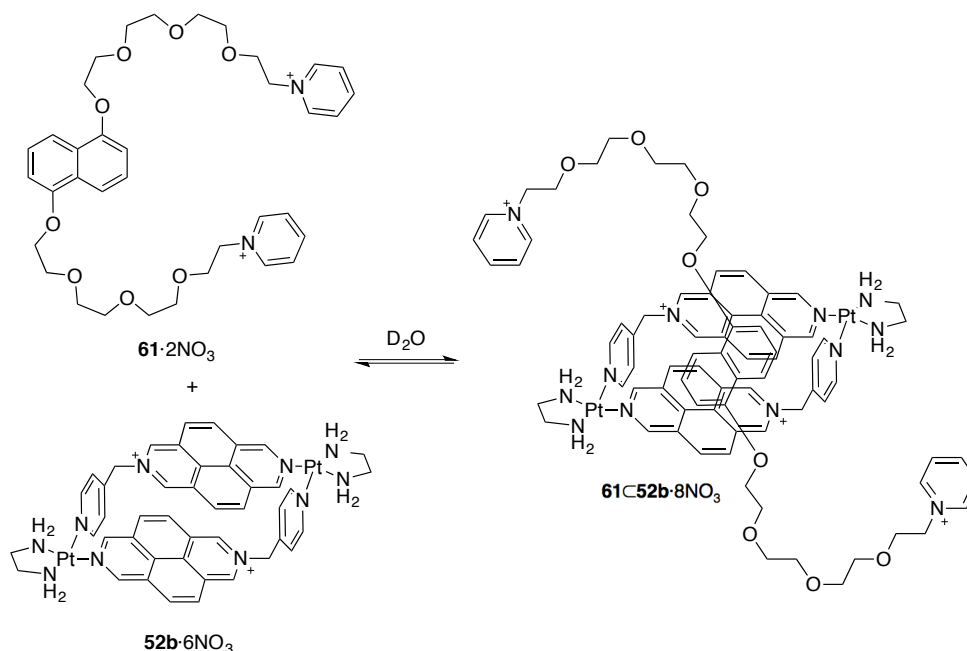
Sustrato **63·4NO₃**



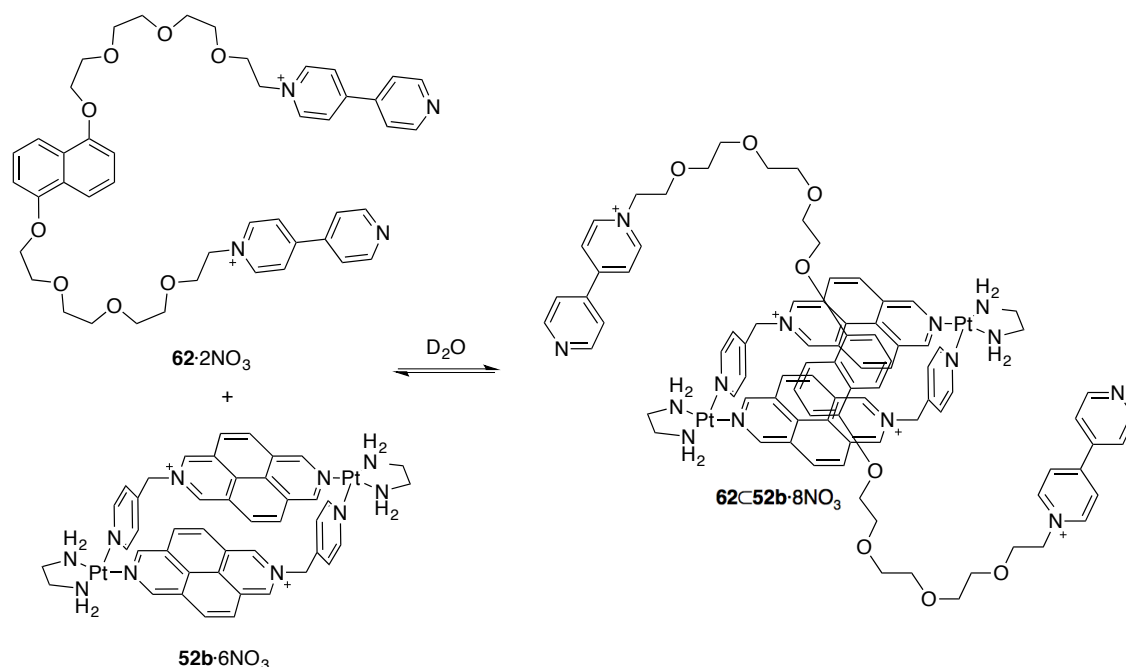
Sobre una disolución de **62·2Cl** (139 mg, 0.161 mmol) en EtOH (15 mL) se añade yoduro de metilo (1.00 mL, 1.61×10^{-2} mol) y la mezcla se calienta a 35 °C durante 2 días. El disolvente se elimina bajo presión reducida obteniéndose **63·2Cl·2I** (64.1 mg, 5.59×10^{-2} mmol). Se hace una suspensión de **63·2Cl·2I** (64.1 mg, 5.59×10^{-2} mmol) en agua (10 mL), se adiciona Amberlite™-IRA-402 (1 g) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La resina se elimina mediante filtración a vacío a través de Celite® y el filtrado se concentra a sequedad para dar **63·4Cl** (47.0 mg, 4.88×10^{-2} mmol). Sobre una disolución de **63·4Cl** (47.0 mg, 4.88×10^{-2} mmol) en agua (15 mL) se añade AgNO_3 (33.2 mg, 0.195 mmol) y la mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente protegiendo el medio de reacción de la luz. Tras filtrar a vacío sobre Celite®, el filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida obteniéndose **63·4NO₃** (96.1 mg, 56%) como un aceite de color naranja. *RMN de ^1H* (500 MHz, D_2O , 25 °C) δ : 8.92 (4H, d, $J = 7.0$ Hz); 8.69 (4H, d, $J = 6.7$ Hz); 8.13 (4H, d, $J = 7.0$ Hz); 7.98 (4H, d, $J = 6.9$ Hz); 7.29 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); 7.12 (2H, t, $J = 8.0$ Hz); 6.81 (2H, d, $J = 7.7$ Hz); 4.79 (4H, t, $J = 4.6$ Hz); 4.36 (6H, s); 4.31-4.29 (4H, m); 4.09-4.07 (4H, m); 4.05-4.03 (4H, m); 3.92-3.90 (4H, m); 3.82-3.79 (8H, m); 3.76-3.74 (4H, m) ppm. *RMN de ^{13}C* (125 MHz, D_2O , 25 °C) δ : 153.3 (C); 148.8 (C); 148.0 (C); 145.6 (CH); 145.5 (CH); 126.1 (CH); 125.8 (CH); 125.6 (CH); 125.2 (C); 113.9 (CH); 106.3 (CH); 70.4 (CH_2); 70.1 (CH_2); 69.8 (CH_2); 69.7 (CH_2); 69.3 (CH_2); 68.6 (CH_2); 67.7 (CH_2); 61.2 (CH_2); 48.1 (CH_3) ppm.

5.2.7 Autoensamblaje de (pseudo)rotaxanos

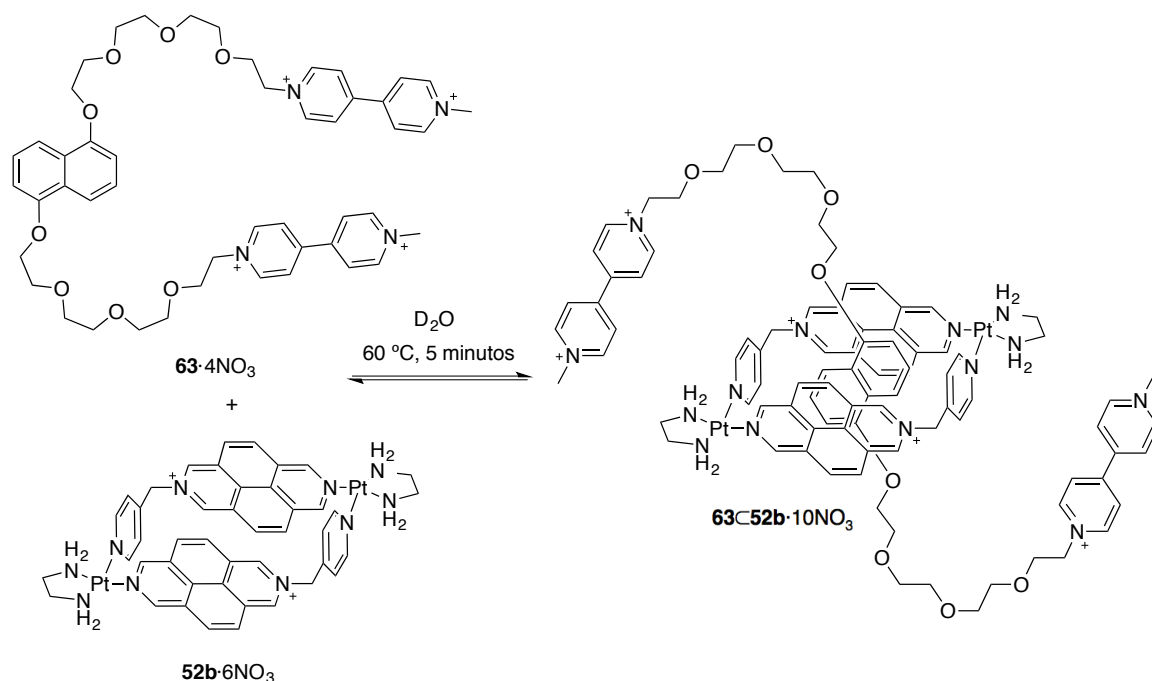
Rotaxano **61C52b**·8NO₃



Una disolución formada por **52b**·6NO₃ (7.4 mg, 5.0×10⁻³ mmol) y **61**·2NO₃ (3.8 mg, 5.0×10⁻³ mmol) en D₂O (2.0 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, formándose el rotaxano **61C52b**·8NO₃. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.77 (2H, s), 9.70 (2H, s), 9.69 (2H, s), 9.44 (4H, m), 9.38 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 8.68 (4H, d, *J* = 5.5 Hz), 8.34 (2H, t, *J* = 7.8 Hz), 8.27 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 8.20 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 8.06 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.98 (2H, d, *J* = 9.3 Hz), 7.95 (2H, d, *J* = 9.3 Hz), 7.86 (4H, t, *J* = 7.1 Hz), 7.67 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.13 (4H, m), 5.58 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 5.06 (2H, t, *J* = 7.9 Hz), 4.64 (4H, t, *J* = 4.9 Hz), 4.28-4.18 (2H, m), 4.15-4.07 (4H, m), 4.03-3.99 (2H, m), 3.97-3.92 (2H, m), 3.85-3.78 (12H, m), 3.66 (4H, t, *J* = 4.4 Hz), 3.59-3.54 (2H, m), 2.86-2.75 (8H, m), 1.89 (2H, d, *J* = 8.0 Hz) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 154.6 (CH), 153.6 (CH), 149.5 (C), 149.3 (CH), 148.4 (CH), 145.7 (CH), 145.4 (C), 144.5 (CH), 138.4 (CH), 138.2 (CH), 130.5 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (C), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (3C), 126.9 (CH), 124.7 (C), 124.1 (CH), 122.3 (C), 120.5 (C), 105.4 (CH), 104.7 (CH), 70.3 (CH₂), 70.2 (CH₂), 69.6 (CH₂), 69.4 (CH₂), 68.6 (CH₂), 68.5 (CH₂), 67.3 (CH₂), 63.8 (CH₂), 60.6 (CH₂), 47.6 (CH₂), 47.5 (CH₂) ppm.

Pseudorotaxano $62\subset 52b\cdot 8NO_3$ 

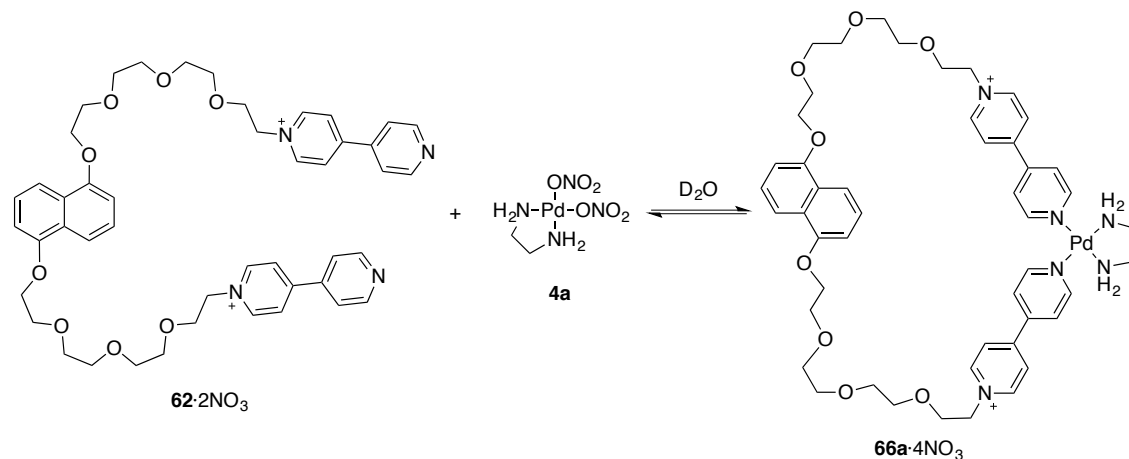
Una disolución de $52b\cdot 6NO_3$ (7.4 mg, 5.0×10^{-3} mmol) y $62\cdot 2NO_3$ (4.6 mg, 5.0×10^{-3} mmol) en D_2O (2.0 mL) se agita a temperatura ambiente. Después de 2 días la mezcla alcanza el equilibrio observándose pseudorotaxano $62\subset 52b\cdot 8NO_3$ como especie mayoritaria junto con pequeñas cantidades de metalociclo $52b\cdot 6NO_3$ y sustrato $62\cdot 2NO_3$. Las señales que se muestran a continuación corresponden a la nueva especie, pseudorotaxano $62\subset 52b\cdot 8NO_3$. *RMN de 1H (500 MHz, D_2O , 25 °C)* δ : 9.83 (2H, s), 9.75 (2H, s), 9.65 (2H, s), 9.50 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 9.47 (2H, s), 9.41 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 8.86 (4H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.36 (4H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.33 (2H, m), 8.24 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.10 (4H, d, $J = 6.7$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.47 (4H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.22-6.13 (4H, m), 5.58 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 5.07 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 4.79 (4H, t_{ap} , confirmado mediante RMN 2D), 4.27-3.77 (28H, m), 2.93-2.85 (8H, m), 1.89 (2H, d, $J = 8.5$ Hz) ppm. *RMN de ^{13}C (125 MHz, D_2O , 25 °C)* δ : 154.7 (CH), 153.6 (CH), 153.0 (C), 149.7 (CH), 149.5 (C), 149.4 (CH), 148.6 (CH), 145.3 (C), 145.2 (CH), 141.3 (C), 138.3 (CH), 138.1 (CH), 130.6 (CH), 128.5 (2CH), 128.0 (2CH), 127.5 (C), 127.4 (C), 127.3 (C), 126.9 (CH), 125.1 (CH y C), 124.5 (C), 124.1 (CH), 122.0 (C), 121.7 (CH), 120.4 (C), 105.4 (CH), 104.7 (CH), 70.4 (CH_2), 70.3 (CH_2), 69.6 (2 CH_2), 69.5 (CH_2), 68.6 (CH_2), 67.5 (CH_2), 63.8 (CH_2), 60.4 (CH_2), 47.7 (CH_2) ppm.

Rotaxano **63**⊂**52b**·10NO₃


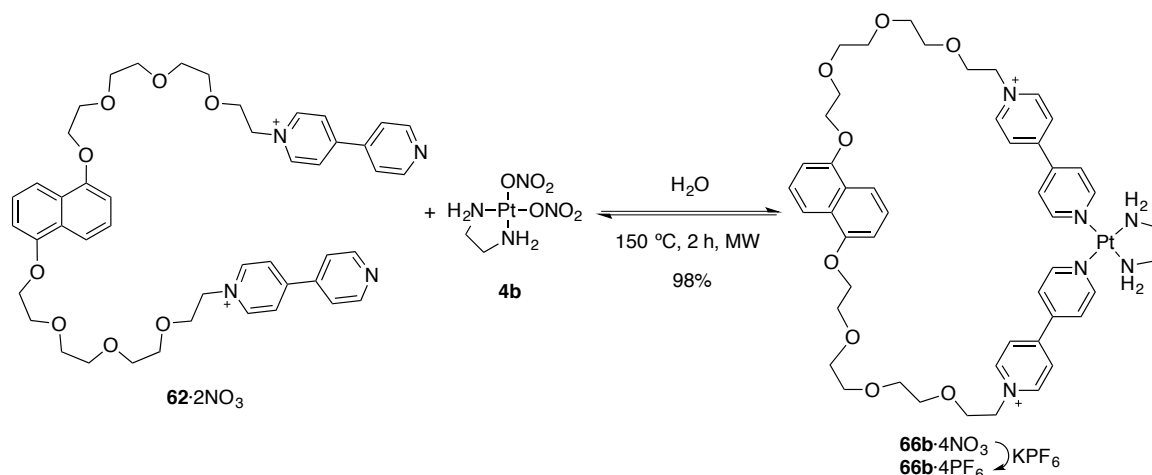
Una disolución formada por **52b**·6NO₃ (7.4 mg, 5.0×10⁻³ mmol) y **63**·4NO₃ (5.4 mg, 5.0×10⁻³ mmol) en D₂O (2.0 mL) se agita durante 5 minutos a 60 °C, formándose el rotaxano **63**⊂**52b**·10NO₃. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.83 (2H, s), 9.75 (4H, 2s), 9.51 (4H, m), 9.43 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 9.08 (4H, d, *J* = 6.9 Hz), 9.03 (4H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.52 (4H, d, *J* = 6.7 Hz), 8.50 (4H, d, *J* = 6.6 Hz), 8.34 (2H, d, *J* = 5.8 Hz), 8.29 (2H, d, *J* = 5.9 Hz), 8.13 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 8.04 (4H, m), 7.75 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.25-6.18 (4H, m), 5.65 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 5.12 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 4.79 (4H, t_{ap}, confirmado mediante RMN 2D), 4.51 (6H, s) 4.36-3.74 (28H, m), 2.95-2.86 (8H, m), 1.97 (2H, d, *J* = 8.1 Hz) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 154.7 (CH), 153.7 (CH), 150.5 (C), 149.7 (C), 149.6 (C), 149.4 (CH), 148.5 (CH), 146.3 (C), 145.8 (CH), 145.6 (CH), 130.6 (CH), 129.7 (C), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (C), 128.1 (2CH), 127.6 (C), 126.9 (C), 126.7 (CH), 126.6 (2CH), 126.5 (CH), 125.0 (C), 124.2 (CH), 122.4 (C), 120.6 (C), 105.6 (CH), 104.7 (CH), 70.4 (CH₂), 70.2 (CH₂), 69.9 (CH₂), 69.5 (2CH₂), 68.6 (CH₂), 67.4 (CH₂), 61.0 (CH₂), 47.7 (CH₃), 47.6 (CH₂), 46.8 (CH₂) ppm.

5.2.8 Autoensamblaje de metalociclofanos

Metalociclofano **66a**·4NO₃



Una disolución de **62**·2NO₃ (4.6 mg, 5.0×10⁻³ mmol) y **4a** (1.5 mg, 5.0×10⁻³ mmol) en D₂O (4.0 mL) se agita a temperatura ambiente dando lugar al metalociclofano **66a**·4NO₃. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.16 (4H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.88 (4H, d, *J* = 7.0 Hz), 8.11 (4H, d, *J* = 7.0 Hz), 7.95 (4H, d, *J* = 6.8 Hz), 6.84 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.75 (2H, d, *J* = 7.7 Hz), 6.63 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 4.79 (4H, t_{ap}, confirmado mediante RMN en 2D), 4.24 (4H, m), 4.01 (4H, t, *J* = 4.6 Hz), 3.93 (4H, m), 3.69 (8H, m), 3.65 (4H, m), 3.57 (4H, m), 2.93 (4H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 153.0 (C), 152.3 (CH), 150.1 (C), 145.4 (CH), 144.5 (C), 125.6 (CH), 125.4 (C), 125.3 (CH), 124.7 (CH), 113.1 (CH), 106.0 (CH), 70.4 (CH₂), 70.1 (CH₂), 69.7 (CH₂), 69.5 (CH₂), 69.2 (CH₂), 68.5 (CH₂), 67.5 (CH₂), 61.1 (CH₂), 46.8 (CH₂) ppm.

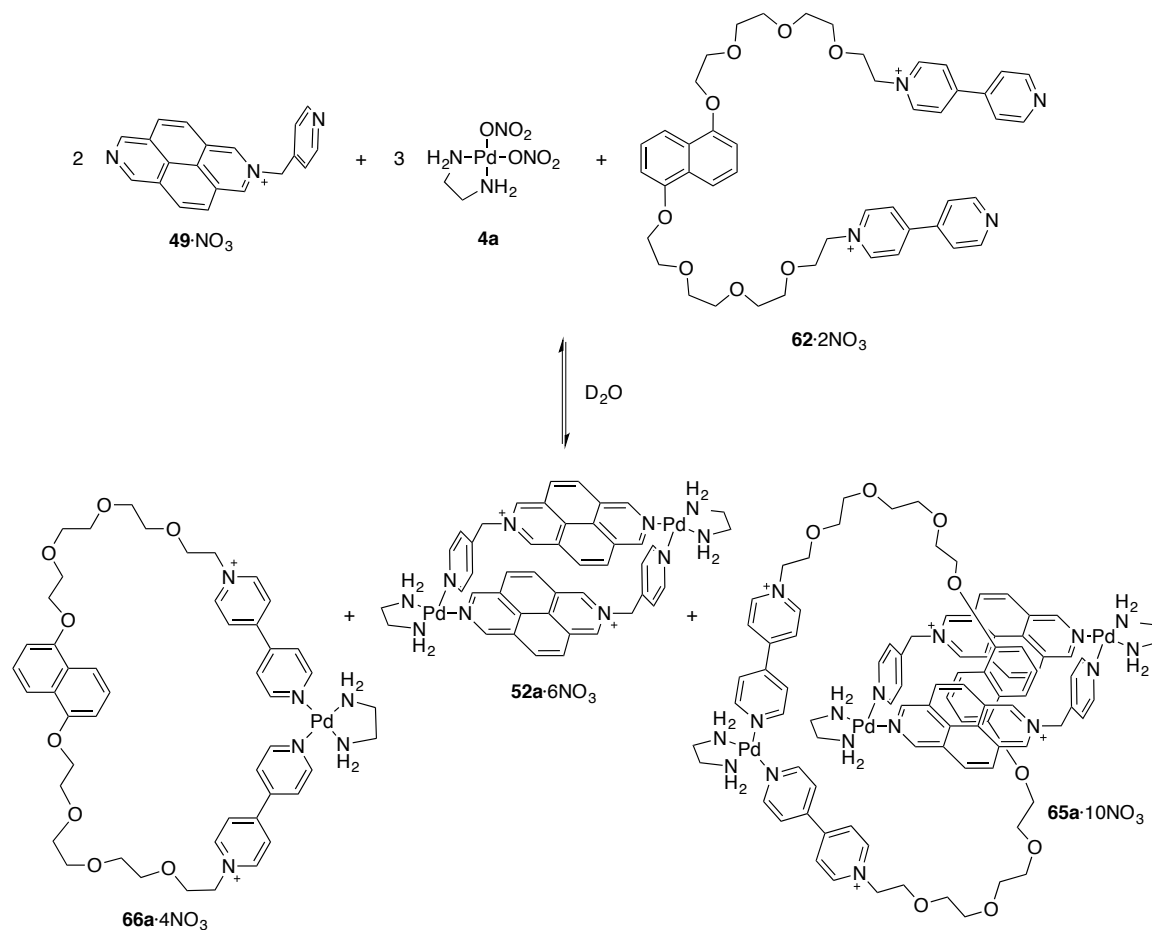
Metalociclofano **66b**·4NO₃


Una disolución de **62**·2NO₃ (4.6 mg, 5.0×10⁻³ mmol) y **4b** (1.9 mg, 5.0×10⁻³ mmol) en H₂O (4.0 mL) se calienta a 150 °C durante 2 horas usando energía asistida por microondas, produciéndose el autoensamblaje del metalociclofano **66b**·4NO₃ (6.4 mg, 98%). *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.18 (4H, d, *J* = 6.9 Hz), 8.88 (4H, d, *J* = 7.0 Hz), 8.13 (4H, d, *J* = 7.0 Hz), 7.92 (4H, d, *J* = 6.9 Hz), 6.86 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.75 (2H, d, *J* = 7.7 Hz), 6.64 (2H, t, *J* = 8.4 Hz), 4.79 (4H, t_{ap}, confirmado mediante RMN en 2D), 4.26-4.24 (4H, m), 4.01 (4H, t, *J* = 4.7 Hz), 3.94-3.92 (4H, m), 3.71-3.68 (8H, m), 3.66-3.65 (4H, m), 3.58-3.56 (4H, m), 2.86 (4H, s) ppm. *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 153.1 (CH), 153.0 (C), 149.9 (C), 145.5 (CH), 144.3 (C), 125.6 (CH), 125.5 (C), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 113.1 (CH), 106.0 (CH), 70.4 (CH₂), 70.1 (CH₂), 69.7 (CH₂), 69.5 (CH₂), 69.2 (CH₂), 68.5 (CH₂), 67.5 (CH₂), 61.1 (CH₂), 47.5 (CH₂) ppm.

Sobre la disolución acuosa anterior (**66b**·4NO₃) se añade KPF₆ en exceso hasta que no se observa más precipitación de producto. La mezcla se filtra y el producto se lava con agua obteniéndose el metalociclofano **66b**·4PF₆. *MS-ESI* (*m/z*): 261.36 [M-4PF₆]⁴⁺. *HRMS-ESI* (*m/z*): calc. para [M-2PF₆]²⁺ 667.6777, enc. 667.6806.

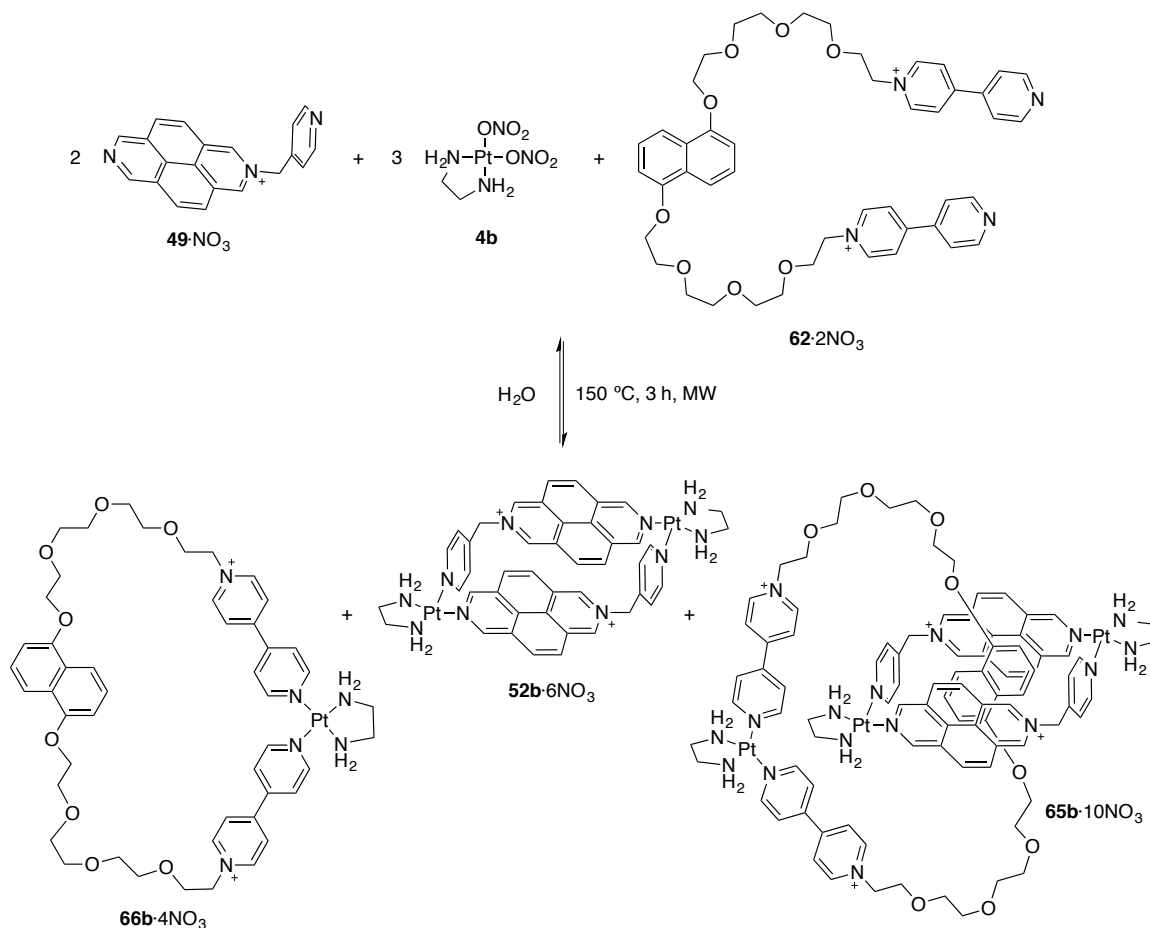
5.2.9 Autoensamblaje de catenanos trimetálicos

Autoensamblaje “one-pot” del catenano homonuclear de Pd(II) **65a**·10NO₃



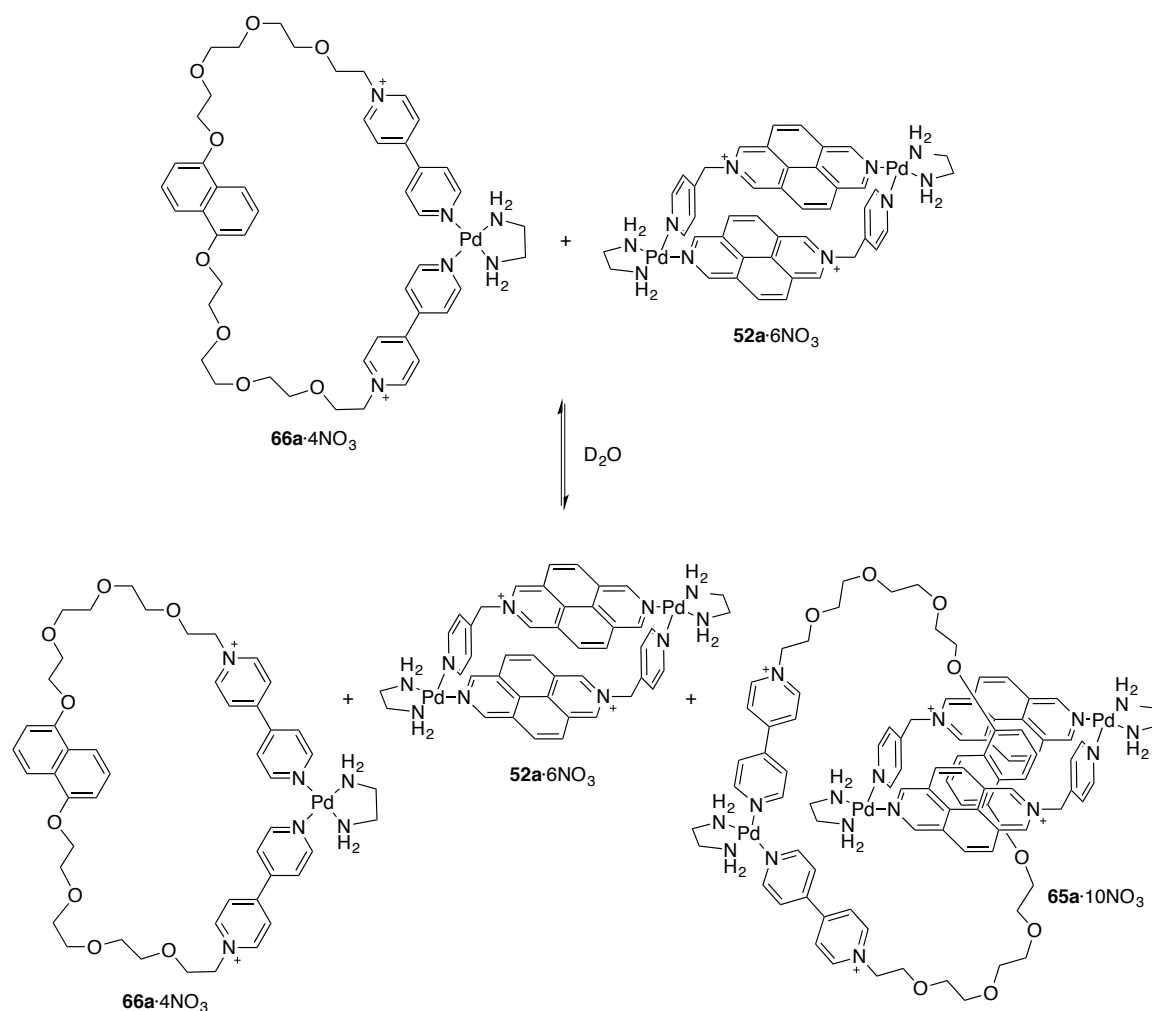
Una disolución de **49**·NO₃ (3.6 mg, 1.0×10^{-2} mmol), **4a** (4.4 mg, 1.5×10^{-2} mmol) y **62**·2NO₃ (4.6 mg, 5.0×10^{-3} mmol) en D₂O (2.0 mL) se agita a temperatura ambiente durante una semana, obteniéndose una mezcla aproximadamente equimolar de **66a**·4NO₃, **52a**·6NO₃ y **65a**·10NO₃.

*Autoensamblaje “one-pot” del catenano homonuclear de Pt(II) **65b**·10NO₃*



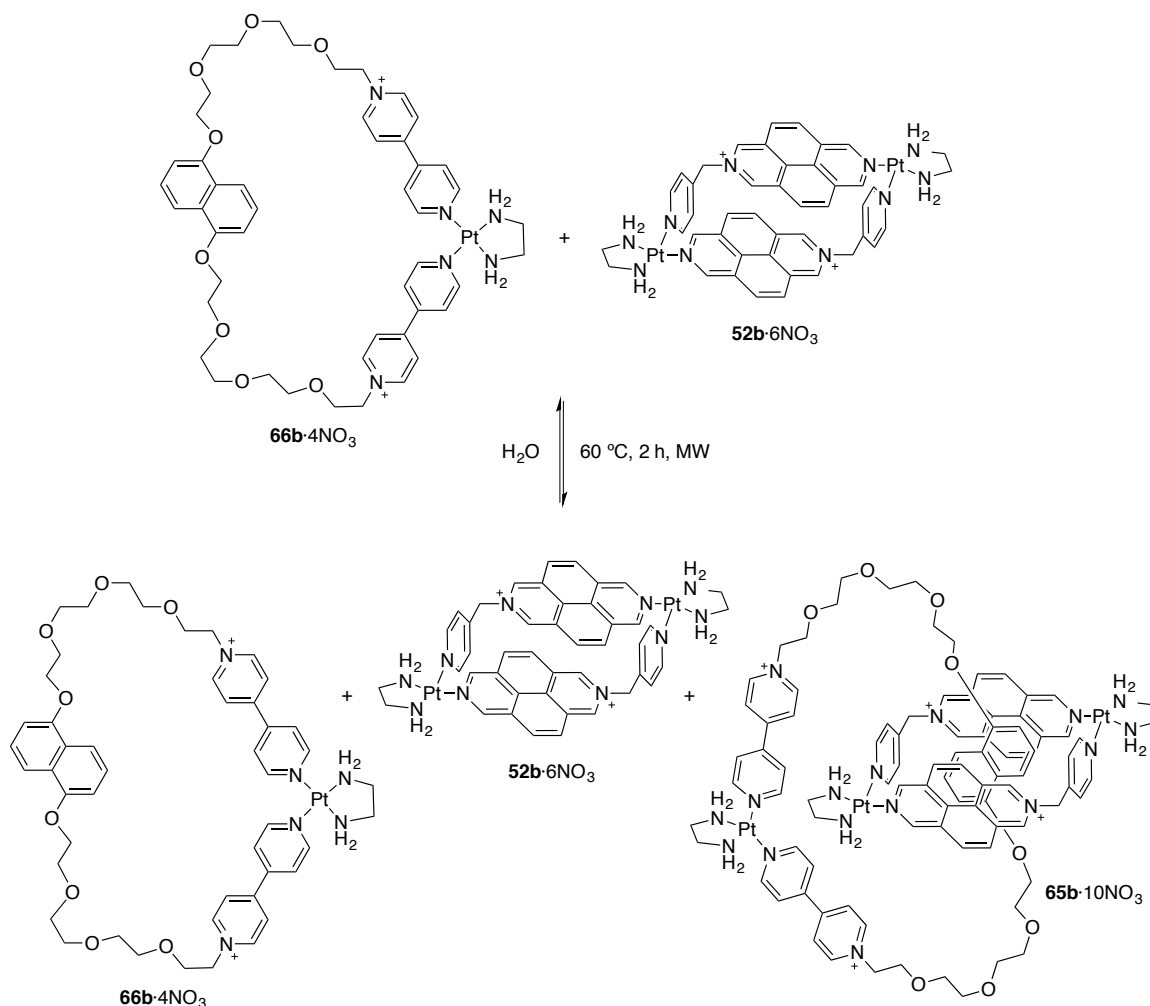
Una disolución de **49**·NO₃ (3.6 mg, 1.0×10^{-2} mmol), **4b** (5.7 mg, 1.5×10^{-2} mmol) y **62**·2NO₃ (4.6 mg, 5.0×10^{-3} mmol) en H₂O (2.0 mL) se calienta a 150 °C durante 3 horas con energía de microondas obteniéndose **52b**·6NO₃ y **66b**·4NO₃, como productos mayoritarios, junto con pequeñas cantidades **65b**·10NO₃, además de otras especies.

*Autoensamblaje “magic ring” del catenano homonuclear de Pd(II) **65a**·10NO₃*



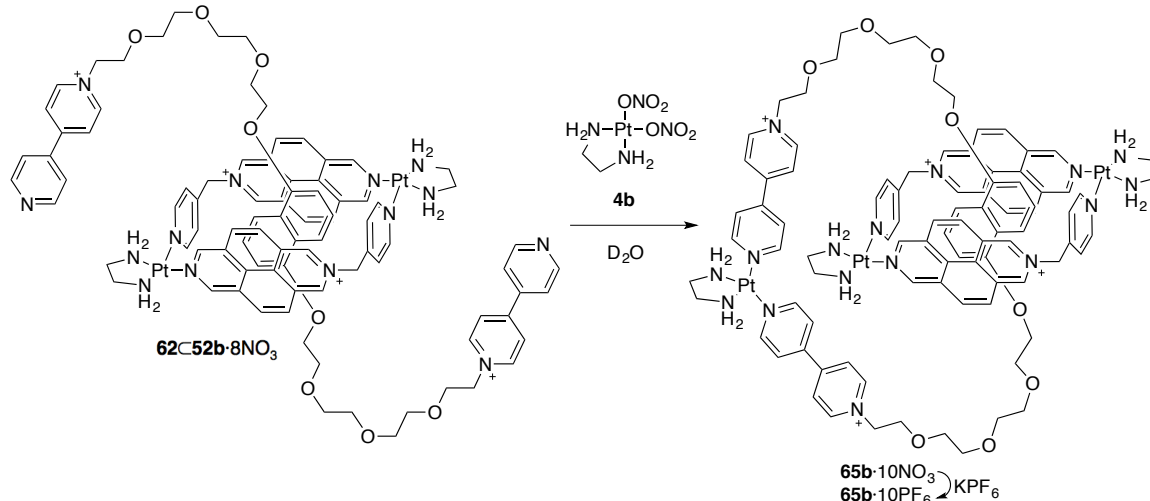
Una disolución de **66a**·4NO₃ (3.0 mg, 2.5×10^{-3} mmol) y **52a**·6NO₃ (3.2 mg, 2.5×10^{-3} mmol) en D₂O (1.0 mL) se agita a temperatura ambiente durante una semana obteniéndose una mezcla aproximadamente equimolar de **66a**·4NO₃, **52a**·6NO₃ y **65a**·10NO₃.

*Autoensamblaje “magic ring” del catenano homonuclear de Pt(II) **65b**·10NO₃*



Una disolución de **66b**·4NO₃ (3.2 mg, 2.5×10^{-3} mmol) y **52b**·6NO₃ (3.7 mg, 2.5×10^{-3} mmol) en H₂O (1.0 mL) se calienta durante 2 horas a 150 °C con energía de microondas obteniéndose **66b**·4NO₃ y **52b**·6NO₃, como productos mayoritarios, junto con pequeñas cantidades de **65b**·10NO₃, además de otras especies.

*Autoensamblaje multietapa del catenano homonuclear de Pt(II) **65b**·10NO₃*



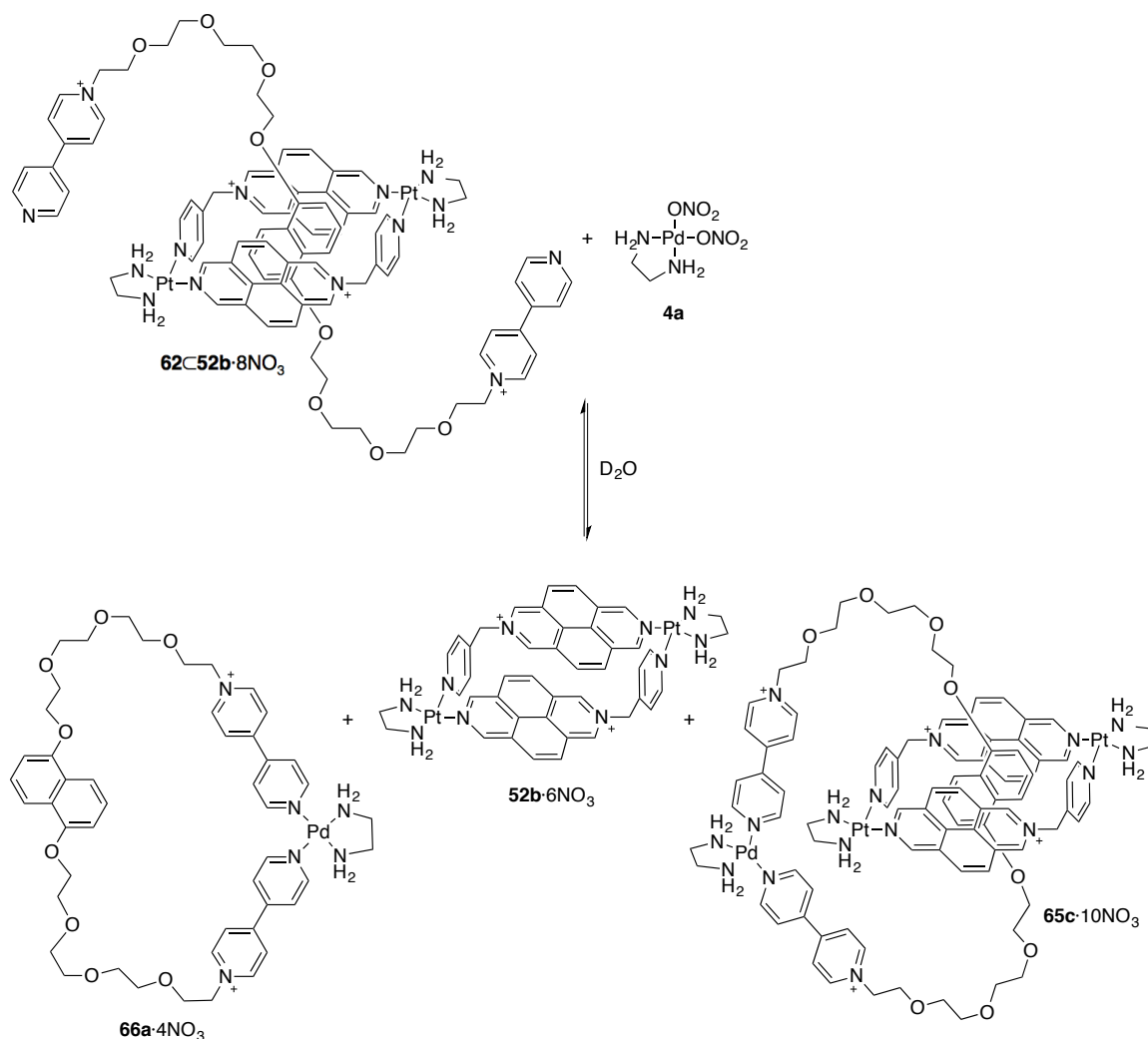
Una disolución de **62**·2NO₃ (4.6 mg, 5.0×10⁻³ mmol) y **52b**·6NO₃ (7.4 mg, 5.0×10⁻³ mmol) en D₂O (2.0 mL) se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Se añade complejo **4b** (1.9 mg, 5.0×10⁻³ mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 días obteniéndose **65b**·10NO₃ como especie mayoritaria.

De manera alternativa se puede obtener el catenano **65b**·10NO₃ utilizando un exceso del sustrato **62**·2NO₃. Si una disolución de **62**·2NO₃ (6.9 mg, 7.5×10⁻³ mmol) y **52b**·6NO₃ (7.4 mg, 5×10⁻³ mmol) en D₂O (2.0 mL) se agita a temperatura ambiente durante 2 días y a continuación se adiciona complejo **4b** en exceso, después de 5 días a temperatura ambiente el espectro de RMN de ¹H muestra catenano **65b**·10NO₃ como producto mayoritario (77% de conversión) junto con metalociclofano **66b**·4NO₃.

Las siguientes señales corresponden a la nueva especie, catenano **65b**·10NO₃. RMN de ¹H (500 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 9.80 (2H, s), 9.77 (2H, s), 9.72 (2H, s), 9.49 (2H, d, *J* = 6.1 Hz), 9.43 (2H, s), 9.39 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 8.97 (4H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.79 (4H, d, *J* = 6.9 Hz), 8.30 (2H, d, *J* = 6.7 Hz), 8.27 (2H, d, *J* = 6.1 Hz), 8.20 (4H, d, *J* = 6.9 Hz), 8.08 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.99 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.97 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 7.90 (4H, d, *J* = 6.9 Hz), 7.66 (2H, d, *J* = 9.2 Hz), 6.15 (4H, s_a), 5.61 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 5.09 (2H, t, *J* = 7.9 Hz), 4.79 (4H, t_{ap}, confirmado mediante RMN 2D), 4.27-3.58 (28H, m), 2.93-2.85 (8H, m), 1.90 (2H, d, *J* = 8.1 Hz) ppm. RMN de ¹³C (125 MHz, D₂O, 25 °C) δ: 154.6 (CH), 153.7 (CH), 153.0 (CH), 151.5 (2C), 149.5 (C), 149.3 (CH), 148.6 (CH), 145.3 (CH), 145.1 (C), 138.4 (CH), 138.1 (CH), 130.5 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (2CH), 128.2 (C), 127.9 (CH), 127.6 (C), 127.5 (C), 126.9 (CH), 125.9 (CH), 125.5 (CH), 124.8 (C), 124.1 (CH), 122.3 (C), 120.5 (C), 105.4 (CH), 104.8 (CH), 70.4 (CH₂), 70.0 (CH₂), 69.5 (CH₂), 69.2 (CH₂), 69.1 (CH₂), 68.4 (CH₂), 67.5 (CH₂), 63.9 (CH₂), 60.4 (CH₂), 48.7 (CH₂) ppm.

La adición de exceso de KPF_6 sobre una disolución acuosa de **65b**·10 NO_3 da lugar a la precipitación de un producto sólido. La mezcla se filtra y el sólido se lava con agua obteniéndose el catenano **65b**·10 PF_6 . *MS-ESI* (m/z): 1054.16 $[\text{M}-3\text{PF}_6]^{3+}$, 1005.84 $[\text{M}-4\text{PF}_6]^{3+}$, 754.38 $[\text{M}-4\text{PF}_6]^{4+}$, 718.13 $[\text{M}-5\text{PF}_6]^{4+}$. *HRMS-ESI* (m/z): calc. para $[\text{M}-3\text{PF}_6]^{3+}$ 1054.1615, enc. 1054.1646.

Autoensamblaje multietapa del catenano heteronuclear de Pd(II) y Pt(II) 65c·10 NO_3



Una disolución de **62**·2 NO_3 (4.6 mg, 5.0×10^{-3} mmol) y **52b**·6 NO_3 (7.4 mg, 5.0×10^{-3} mmol) en D_2O (2.0 mL) se agita a temperatura ambiente durante 2 días, obteniéndose el pseudorotaxano **62C52b**·10 NO_3 como producto mayoritario. Se adiciona complejo **4a** (1.5 mg, 5.0×10^{-3} mmol) y tras 1 día a temperatura ambiente el espectro de RMN de ^1H muestra una mezcla de catenano **65c**·10 NO_3 además de metalociclo **52b**·6 NO_3 y metalociclofano **66a**·4 NO_3 .

5.3 Medidas cinéticas

5.3.1 Medidas cinéticas de la reacción entre **70b** y NaN_3 .

Reacción control: se prepara una muestra de 1 mL de **70b** (1.2 mg, 6.0×10^{-3} mmol) en $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ (4:1) a partir de una disolución previa de **70b** en CD_3CN . La azida sódica (3.9 mg, 6.0×10^{-2} mmol) se añade en forma sólida para iniciar la reacción. Una vez finalizada la reacción, el producto (**71**) se aísla realizando extracciones con CHCl_3 (3×1 mL). La información física y espectral (FTIR, MS, RMN de ^1H y ^{13}C) del compuesto obtenido se correspondió con la publicada.^[20]

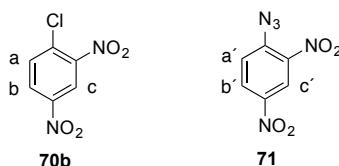
Reacciones catalizadas: se preparara una muestra de 1 mL de volumen conteniendo **70b** (1.2 mg, 6.0×10^{-3} mmol) y el correspondiente catalizador, **39b**·6 NO_3 (1.0 mg, 6.0×10^{-4} mmol) o **35**· NO_3 (0.5 mg, 1.2×10^{-3} mmol), en $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ (4:1), a partir de una disolución de **70b** en CD_3CN y de disoluciones de **39b**·6 NO_3 o **35**· NO_3 en D_2O , en función del catalizador a utilizar. La azida sódica (3.9 mg, 6.0×10^{-2} mmol) se adiciona en forma sólida para iniciar la reacción.

Reacción control en presencia de complejo **4b:** se prepara una disolución de 1 mL conteniendo **70b** (1.2 mg, 6.0×10^{-3} mmol) y complejo **4b** (0.5 mg, 1.2×10^{-3} mmol) en $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ (4:1) a partir de disoluciones stock de **70b** en CD_3CN y de complejo **4b** en D_2O . La azida sódica (3.9 mg, 6.0×10^{-2} mmol) se añade en forma sólida para iniciar la reacción.

Reacción control en presencia de NaNO_3 : se prepara una muestra de 1 mL conteniendo **70b** (1.2 mg, 6.0×10^{-3} mmol) y NaNO_3 (0.1 mg, 1.2×10^{-3} mmol) en $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ (4:1) a partir de disoluciones stock de **70b** en CD_3CN y NaNO_3 en D_2O . La azida sódica (3.9 mg, 6.0×10^{-2} mmol) se añade en forma sólida para iniciar la reacción.

Reacción catalizada en presencia de pireno (PYR): se prepara una muestra de 1 mL conteniendo **70b** (1.2 mg, 6.0×10^{-3} mmol) y complejo de inclusión **PYR**·**39b**·6 NO_3 (1.1 mg, 6.0×10^{-4} mmol) en $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ (4:1) a partir de disoluciones stock de **70b** en CD_3CN y **PYR**·**39b**·6 NO_3 en $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ (4:1). La azida sódica (3.9 mg, 6.0×10^{-2} mmol) se añade como un sólido para iniciar la reacción.

El progreso de las reacciones fue monitoreado mediante RMN de ^1H a 25 °C, determinándose las concentraciones de **70b** y **71** por integración relativa de las señales a $\delta = 8.17$ ppm (d, $J = 9.0$, H_a) para el sustrato **70b** y a $\delta = 7.94$ ppm (d, $J = 9.0$, H_a') para el sustrato **71** en función del tiempo (desplazamientos químicos coincidentes en ausencia y en presencia de catalizador).



5.3.2 Medidas cinéticas de la reacción entre **72** y NaN_3 .

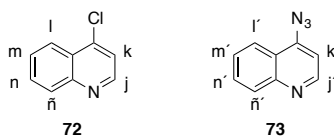
Complejo de inclusión **72**·**39b**· 6NO_3

Se prepara una disolución de **39b**· 6NO_3 (14.3 mg, 8.75×10^{-3} mmol) y **72** (17.2 mg, 0.11 mmol) en una mezcla de $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ (4:1) (2.5 mL) a partir de disoluciones stock de **39b**· 6NO_3 en D_2O y de **72** en CD_3CN . RMN de ^1H (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, (4:1), (v/v), 25 °C) δ : 10.24 (4H, s), 9.30 (4H, s), 9.12 (4H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.70 (12H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.64 (4H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.28 (4H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.09 (12H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.93 (12H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.84-7.79 (16H, m), 7.70 (12H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.66-7.64 (16H, m), 7.46 (4H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.35 (4H, s), 3.09 (8H, s) ppm. RMN de ^{13}C (125 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, (4:1), (v/v), 25 °C) δ : 156.1 (C), 152.6 (CH), 150.4 (CH), 149.6 (CH), 146.6 (C), 144.9 (C), 143.9 (C), 137.6 (CH), 132.3 (CH), 131.9 (CH), 130.9 (CH), 129.1 (CH y C), 128.7 (C), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 126.5 (C), 126.3 (C), 124.7 (CH), 124.6 (CH), 124.4 (C), 122.2 (CH y C), 48.3 (CH_2), 48.2 (CH_2), 40.5 (CH_2).

Reacción control: se prepara una disolución de 1 mL de **72** (1.0 mg, 6.0×10^{-3} mmol) en $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ (4:1), a partir de una disolución stock de **72** en CD_3CN . La azida sódica (3.9 mg, 6.0×10^{-2} mmol) se añade en forma de sólido para comenzar la reacción. Una vez finalizada la reacción, el producto (**73**) se aísla realizando extracciones con CHCl_3 (3×1 mL). El RMN de ^1H y el espectro de masas de alta resolución del compuesto obtenido se correspondieron con los publicados.^[21]

Reacciones catalizadas: se preparara una disolución de 1 mL de volumen conteniendo **72** (1.0 mg, 6.0×10^{-3} mmol) y el correspondiente catalizador, **39b**· 6NO_3 (1.0 mg, 6.0×10^{-4} mmol) o **35**· NO_3 (0.5 mg, 1.2×10^{-3} mmol), en $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ (4:1), a partir de disoluciones stock de **72** en CD_3CN y de **39b**· 6NO_3 o **35**· NO_3 en D_2O , según el catalizador a emplear. La azida sódica se añade en forma sólida (3.9 mg, 6.0×10^{-2} mmol) para dar lugar al inicio de la reacción.

El progreso de las reacciones fue monitoreado por RMN de ^1H a 25 °C, determinándose las concentraciones de **72** y **73** en función del tiempo a partir de las correspondientes señales a $\delta = 7.90$ ppm (d, $J = 5.0$, H_k) para el sustrato **72** y a $\delta = 7.58$ ppm (d, $J = 5.0$, $\text{H}_{k'}$) para el sustrato **73** (desplazamientos químicos en ausencia de catalizador).



5.4 Referencias

- [1] D. D. Perrin, W. L. F. Amarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, **1998**.
- [2] L. G. Longsworth, *J. Phys. Chem.* **1960**, *64*, 1914-1917.
- [3] a) G. M. Sheldrick SHELX-97, *An Integrated System for Solving and Refining Crystal Structures from Diffraction Data*, University of Göttingen, Germany, **1997**; b) G. M. Sheldrick *Acta Crystallogr., Sect. A* **2008**, *A64*, 112-122.
- [4] L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 837-838.
- [5] H. D. K. Drew, F. W. Pinkard, G. H. Preston, W. Wardlaw, *J. Chem. Soc.* **1932**, 1895-1909.
- [6] a) M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *Chem. Lett.* **1991**, 1031-1032; b) L. V. Popov, N. N. Zheligovskaya, A. M. Grevtsev, E. A. Kharina, V. I. Spitsyn, *Seriya Khimicheskaya* **1977**, *7*, 1677-1679.
- [7] a) P. R. Ashton, S. E. Boyd, A. Brindle, S. J. Langford, L. Pérez-García, J. A. Preece, F. M. Raymo, N. Spencer, J. F. Stoddart, A. J. P. White, D. J. Williams, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 587-602; b) J. A. Blake, G. Baum, N. R. Champness, S. S. M. Chung, P. A. Cooke, D. Fenske, A. N. Khlobystov, D. A. Lemenovskii, W.-S. Li, M. Schröder, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 4285-4291.
- [8] D. Bongard, M. Möller, S. Nagaraja Rao, D. Corr, L. Walder, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3200-3209.
- [9] J.-M. Lehn, J. Blacker, J. Jazwinski, Eur. Pat. Appl. EP 244320A119871104, **1987**.
- [10] P. L. Anelli, P. R. Ashton, R. Ballardini, V. Balzani, M. Delgado, M. T. Gandolfi, T. T. Goodnow, A. E. Kaifer, D. Philp, M. Pietraszkiewicz, L. Prodi, M. V. Reddington, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, C. Vicent, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 193-218.
- [11] M. Chas, C. Platas-Iglesias, C. Peinador, J. M. Quintela, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3119-3122.
- [12] C. Peinador, E. Pía, V. Blanco, M. D. García, J. M. Quintela, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1380-1383.
- [13] V. Blanco, M. D. García, A. Terenzi, E. Pía, A. Fernández-Mato, C. Peinador, J. M. Quintela, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12373-12380.

-
- [14] a) L. H. Anderson, S. Anderson, J. K. M. Sanders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1995**, 2231-2245; b) M.-X. Li, Z.-X. Miao, M. Shao, S.-W. Liang, S.-R. Zhu, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 4481-4489.
- [15] M. Ferrer, M. Mounir, O. Rossell, E. Ruiz, M. A. Maestro, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5890-5899.
- [16] D. B. Amabilino, P. L. Anelli, P. R. Ashton, G. R. Brown, E. Córdova, L. A. Godínez, W. Hayes, A. E. Kaifer, D. Philp, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11142-11170.
- [17] P. R. Ashton, J. Huff, S. Menzer, I. W. Parsons, J. A. Preece, J. F. Stoddart, M. S. Tolley, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 31-44.
- [18] R. C. Helgeson, T. L. Tarnowski, J. M. Timko, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6411-6418.
- [19] D. G. Hamilton, J. E. Davies, L. Prodi, J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 608-620.
- [20] A. S. Bailey, J. R. Case, *Tetrahedron* **1958**, *3*, 113-131.
- [21] M. F. Budyka, N. V. Biktimrova, T. N. Gavrishova, O. D. Laukhina, D. B. Zemtsov, *J. Photochem. And Photobiology A: Chem.* **2005**, *173*, 70-74.
- [22] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652; b) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **2003**; c) C. T. Lee, W. T. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
- [23] J. B. Foresman, A. E. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2nd ed., Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, **1996**.
- [24] P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270-283.
-

- [25] *GaussView*, Version 2, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1998**.
- [26] F. Ibukuro, T. Kusakawa, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8561-8562.